

KLINIK UND VERLAUF  
DER PROGRESSIVEN  
MUSKELDYSTROPHIE  
BERICHT ÜBER 46 FÄLLE

Reinhard Karl Wiens

1982  
—







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554012\\_0005](https://archive.org/details/IA41554012_0005)

Aus der Kinderklinik der Universität München  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
Direktor: Professor Dr. K. Betke

KLINIK UND VERLAUF DER PROGRESSIVEN MUSKELDYSTROPHIE  
BERICHT ÜBER 46 FÄLLE

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Reinhard Karl Wiens

aus  
Leverkusen

1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter : Prof.Dr.C.Förster

Mitberichterstatter: Prof.Dr.K.Betke

Dekan : Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9.3.1982



Meinen Eltern

# DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. Förster danke ich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Hilfe und Beratung bei allen Problemen.

Meiner Frau Claudia danke ich für die technische Hilfestellung und ausdauernde und verständnisvolle Ermunterung.

# INHALT

|                                                           | Seite |
|-----------------------------------------------------------|-------|
| A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG                         | 1     |
| B. LITERATUR                                              | 2     |
| 1. Klassifikation                                         | 2     |
| 2. Klinik und Befunde                                     | 10    |
| 3. Pathologie                                             | 30    |
| 4. Pathogenese                                            | 45    |
| 5. Behandlung                                             | 69    |
| 6. Genetik                                                | 73    |
| 7. Präklinische Diagnostik und Neugeborenen-<br>screening | 85    |
| C. EIGENE UNTERSUCHUNG                                    | 90    |
| 1. Patienten                                              | 90    |
| 2. Untersuchungsmethode                                   | 91    |
| 3. Ergebnisse                                             | 101   |
| D. DISKUSSION                                             | 143   |
| E. ZUSAMMENFASSUNG                                        | 156   |
| LITERATURVERZEICHNIS                                      | 160   |

## VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

|         |                                                                            |
|---------|----------------------------------------------------------------------------|
| CPK     | - Creatininphosphokinase                                                   |
| CK-MB   | - Creatininphosphokinase - Isoenzym<br>(M = muscle B = brain)              |
| NADH-TR | - Nicotinsäureamidadenindinucleotid (reduziert) -<br>Tetrazolium-Reductase |
| SDH     | - Succinat-Dehydrogenase                                                   |
| ATP     | - Adenosintriphosphorsäure                                                 |
| LDH     | - Laktat-Dehydrogenase                                                     |
| SGOT    | - Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase                                   |
| SGPT    | - Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase                                      |
| PK      | - Pyruvat-Kinase                                                           |

## A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die progressive Muskeldystrophie Typ Duchenne ist nach Moser et al. (1971) die zweithäufigste Erbkrankheit im Kindesalter mit progredientem malignem Verlauf. Nachdem bereits in der 2. Hälfte des vorigen Jahrhunderts die klinischen und histologischen Merkmale dieser und auch der verschiedenen anderen Formen ausführlich und zutreffend beschrieben worden waren, wurde in den folgenden Jahrzehnten kein wesentlicher Fortschritt in der Erforschung der Krankheit erzielt. Erst die Anwendung neuer Untersuchungsmethoden seit den 50er Jahren brachte Erkenntnisse, die der bis dahin stagnierenden Forschung neuen Antrieb verliehen.

In dieser Arbeit soll versucht werden, einen Überblick über die Entwicklung und den derzeitigen Stand der Muskeldystrophieforschung zu geben. Außerdem sollen anhand der klinischen Unterlagen und mit Hilfe von Nachuntersuchungen die Befunde des eigenen Krankengutes mit den Angaben in der Literatur verglichen werden.

## B. LITERATUR

### 1. Klassifikation

Die erste genaue Beschreibung einer Muskeldystrophie stammt von dem Londoner Arzt Meryon, der 1852 über eine Familie berichtet, in der 4 Knaben erkrankt waren. Bei nur makroskopischer Untersuchung des Rückenmarks und der peripheren Nerven sah er keine pathologischen Veränderungen. Als Ursache der Erkrankung nahm er eine Ernährungsstörung der Muskulatur an.

Fast 10 Jahre später beschreibt Duchenne (1861) in der 2. Auflage seines Buches "De l'electrisation localisée et son application à la pathologie et à la thérapeutique" die nach ihm benannte Form der infantilen Muskeldystrophie. Er vertritt die These, daß es sich um ein völlig eigenes Krankheitsbild unbekannter Pathogenese handelt, bei dem lediglich motorische Zellen im Rückenmark geschädigt sein sollen, im Gegensatz zu den spinalen Lähmungen mit Schädigung sowohl motorischer als auch trophischer Zellen im Rückenmark. Nach Untersuchungen an Muskeln in verschiedenen Stadien der Krankheit, die er mit Hilfe eines von ihm 1865 entwickelten Trokars durchführte, vertritt er dann jedoch die Ansicht, daß es sich um eine primär in der Muskulatur gelegene Erkrankung handelt (Duchenne, 1868). Er gibt eine umfassende Beschreibung der Krankheit und definiert sie als eine Erkrankung des Kindes- und Adoleszentenalters mit Bevorzugung des männlichen Geschlechts,

die charakterisiert wird durch zunehmende Schwäche der Muskulatur der unteren Gliedmaßen und des Beckengürtels mit späterer Beteiligung auch der oberen Gliedmaßen, teilweiser Vergrößerung der betroffenen geschwächten und in manchen Fällen auch fast aller Muskeln, Hyperplasie des interstitiellen Bindegewebes in den betroffenen Muskeln und erheblicher Zunahme des Fett- und Bindegewebes in den fortgeschrittenen Stadien der Krankheit. Er schlägt die Namen "paralyse musculaire pseudohypertrophique" als Hinweis auf die ungewöhnliche Kombination von Muskelschwäche und gleichzeitiger Muskelvergrößerung und "paralyse myosklérosique" wegen der erheblichen Muskelfibrose vor. 1872 kann er in der 3. Auflage seines Buches über 40 Fälle von pseudohypertropher Muskellähmung im Kindesalter berichten.

Gowers berichtet 1879 bereits über 21 eigene und 139 Fälle aus der Literatur.

Ebenfalls 1879 vergleicht Möbius eine von Leyden 1876 beschriebene pelvifemorale Muskelatrophie mit der pseudohypertrophen Muskelparalyse von Duchenne (Leyden, 1876; Möbius, 1879) und legt damit den Grundstein für die Gliedergürtelform der Muskeldystrophie.

Duchenne beschreibt 9 Fälle einer facioscapulohumeralen Muskelparalyse, jedoch erkennt er den primär myopathischen Charakter der Erkrankung (Duchenne, 1872), während 1884 Landouzy und Déjérine auf eine progressive Muskel-

atrophie hinweisen, die die facio-scapulo-humeralen Muskeln betrifft, und die sie aufgrund der Obduktionsbefunde und des intakten Nervensystems als primäre Myopathie ansehen.

Ein von Lichtheim (1878) mitgeteilter Sektionsfall mit intaktem Nervensystem bildete den Ausgangspunkt der Studien Erbs. Der Bericht enthält bereits eine ziemlich vollkommene Beschreibung der histologischen Kriterien der dystrophischen Muskulatur.

Erb (1884) weist auf die Ähnlichkeiten der bis dahin beschriebenen verschiedenen Typen der progressiven Muskelatrophien ohne neurale Beteiligung hin und schlägt für diese gesamte Gruppe den Namen "Dystrophia musculorum progressiva" vor, wobei er eine einheitliche Genese aller Muskeldystrophien annimmt. Später begründet er seine These von der nosologischen Einheitlichkeit aller Muskeldystrophien auch mit der Gleichheit der histologischen Befunde ebenso wie des elektrischen Verhaltens und mit der Beobachtung von Sippen, in denen verschiedene Mitglieder sehr unterschiedliche klinische Verläufe gezeigt hatten. Diesen frühen Beschreibungen der verschiedenen Formen der Muskeldystrophie, die bereits alle wesentlichen klinischen und histologischen Merkmale aufzeigen, folgen Jahrzehnte der Stagnation.

Erst die rasche Entwicklung der Biochemie und der Enzymchemie in den vergangenen Jahrzehnten und die Einführung neuer Untersuchungsmethoden, wie der Elektronenmikroskopie und der Histochemie brachte neue Impulse zur Erforschung

der Stoffwechseleränderungen bei den Muskeldystrophien und führte zur Entdeckung einer Reihe primärer Myopathien, die sich von den klassischen Formen der progressiven Muskeldystrophien eindeutig unterscheiden. Trotz der großen Vielfalt der vorgenommenen Untersuchungen ist es jedoch bis heute nicht gelungen, die Ätiologie der Leiden aufzuklären.

Heute stehen neben den aus historischen Gründen zur Dystrophia musculorum progressiva zusammengefaßten Formen, die Congenitalen Myopathien, okuläre Syndrome und eine Vielzahl distaler Myopathien. So beschreibt Bethlem (1977) allein 44 verschiedene Formen. Inwieweit es sich hierbei um jeweils eigenständige Erkrankungen handelt, muß die weitere Erforschung der Krankheitsursachen zeigen.

Aus der Vielfalt des klinischen Bildes ergibt sich die Notwendigkeit einer Klassifikation der verschiedenen Formen der Muskeldystrophie. Jedoch macht gerade diese Vielfalt auch die Schwierigkeit aus, eine vollständig befriedigende Einteilung zu finden.

Erb (1891) faßte erstmals die bis dahin beschriebenen primär myopathischen Formen zusammen und schlug folgende Einteilung vor:

#### 1. Dystrophia musculorum progressiva infantum

##### a) Hypertrophische Form

- mit Pseudohypertrophie
- mit wahrer Hypertrophie

##### b) atrophische Form

- mit primärer Gesichtsbeteiligung
- ohne Gesichtsbeteiligung

## 2. Dystrophia musculorum progressiva juvenum et adultorum.

Während dieser Einteilung von Erb lediglich das Erkrankungsalter und anatomische Kriterien, nämlich Hypertrophie oder Atrophie, zugrunde liegen, zog Bing (1926) hauptsächlich die Lokalisation des dystrophischen Prozesses bei Krankheitsbeginn heran:

- Typ DUCHENNE = pseudohypertrophische Form
- Typ LEYDEN-MÖBIUS = atrophische Form

Beide Krankheitstypen mit vorwiegender Erkrankung des Beckengürtels, während bei den beiden folgenden die primäre Erkrankung im Bereich des Schultergürtels liegt:

- Typ ERB = juvenile, scapulo-humerale Form
- Typ LANDOUZY-DEJÉRINE = facio-scapulo-humerale Form

In dieser Einteilung wird die Tatsache, daß es sich um genetisch verschiedene Leiden handelt, völlig vernachlässigt, und so konnte sie auf die Dauer nicht befriedigen. Die Ergebnisse der Vererbungsforschung, nämlich daß es neben der rezessiv geschlechtsgebundenen Duchenne-Form und dem dominant vererbten Typ Landouzy-Déjérine, noch eine autosomal rezessiv vererbte Form gibt, schlugen sich dann in der Klassifikation von Walton und Natrass (1954) nieder.

Sie unterschieden drei verschiedene Typen:

- DUCHENNE-Typ:

Vererbung rezessiv x-chromosomal, aber auch selten autosomal rezessiv; Beginn meist in der Kindheit,

aber auch gelegentlich später; Erkrankung am Beckengürtel beginnend; rasche Progredienz, Tod meist vor Erreichen des 20. Lebensjahres.

- GLIEDERGÜRTELTYP:

Vererbung meist autosomal rezessiv, selten autosomal dominant, vielleicht auch geschlechtsgebunden rezessiv; Krankheitsbeginn meist im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt, aber auch in der Kindheit oder erst im mittleren Alter; primäre Lokalisation im Schultergürtel, aber auch im Beckengürtel mit auf- bzw. absteigendem Verlauf und sehr unterschiedlicher Progredienz; verminderte Lebenserwartung.

- FACIO-SCAPULO-HUMERALER TYP:

Vererbung meist autosomal dominant, aber auch geschlechtsgebunden und autosomal rezessiv; Krankheitsbeginn in jedem Alter; primäre Lokalisation im Gesicht und im Schultergürtel; Vorkommen auch von sehr leichten Erkrankungen; oft nur geringe Progredienz, jedoch auch sehr rasche Verläufe; meist normale Lebenserwartung.

Auch bei dieser Einteilung steht die Klinik ganz im Vordergrund, und die Aufnahme genetischer Gesichtspunkte in die Einteilung wirkt eher zusätzlich verwirrend.

Becker (1958) legte bei seiner Einteilung im Gegensatz dazu den Schwerpunkt ganz auf den jeweils typischen Erbgang:

- x-chromosomal rezessiv vererbte Form (Typ DUCHENNE)
- x-chromosomal rezessiv vererbte Form (Typ BECKER)
- autosomal rezessiv vererbte Beckengürtelform  
(GLIEDERGÜRTELFORM)
- autosomal dominant vererbte FACIO-SCAPULO-HUMERALE  
oder SCAPULO-HUMERALE FORM.

Diese Einteilung entspricht im Wesentlichen dem Schema, das 1967 aufgrund einer internationalen Übereinkunft von der "World Federation of Neurology" aufgestellt wurde (siehe Walton, 1968).

Diese Klassifikation ist zwar wissenschaftlich kausal richtig, sie hat jedoch für den Kliniker den Nachteil, daß eine konkrete Zuordnung im Einzelfall häufig unmöglich ist, wenn ihm entsprechende Informationen fehlen, oder wenn die Krankheit auf einer Neumutation beruht. Unklarheiten lassen sich zum Teil durch ergänzende Untersuchungen wie zum Beispiel Serumenzymbestimmungen und Muskelbiopsien mit entsprechender histologischer und histochemischer Untersuchung beseitigen, jedoch kann auch dann beispielsweise die Unterscheidung des Beckengürteltyps vom Typ Becker schwierig oder unmöglich sein.

Der Großteil der auftretenden Fälle von Muskeldystrophie kann in das letztgenannte Schema befriedigend eingefügt werden. Abweichungen von den beschriebenen vier Formen kommen jedoch vor.

Weiterhin ist festzustellen, daß bei der Gliedergürtelform sippengebundene Variationen klinischer Erscheinungsbilder

vorkommen, was vermuten läßt, daß es sich um verschiedene Erkrankungen mit dem gleichen autosomal rezessiven Erbgang handelt. So muß man wohl zum Mindesten einen aszendierenden und einen deszendierenden Typ der Gliedergürtelform als heterogene Krankheitsbilder unterscheiden.

Auch beim facio-scapulo-humeralen Typ kann die alleinige Einteilung nach dem dominanten Erbgang nicht befriedigen, da sich nach Klinik und Verlauf kein einheitliches Krankheitsbild formulieren läßt. So ist zum Beispiel die Beteiligung der Gesichtsmuskulatur nicht obligat, die Krankheit kann im Beckengürtelbereich beginnen und der Verlauf kann durchaus bösartig sein (Heyck, 1969).

Unter Berücksichtigung neuerer Ergebnisse der Muskeldystrophieforschung stellt Becker (1972) eine Erweiterung der Einteilung nach den drei Erbgängen zur Diskussion:

#### I. x-chromosomale Typen

1. infantiler oder maligner Typ (Duchenne)
2. juveniler oder benigner Typ (Becker)
3. benigner Typ mit Frühkontrakturen

Dieser Typ wurde von Emery und Dreifuss 1966 beschrieben. Das Erkrankungsalter liegt bei 4 - 5 Jahren. Der Prozeß beginnt am Beckengürtel und führt frühzeitig zu Kontrakturen. Pseudohypertrophie fehlt, während Myocardbeteiligung häufig und die CPK-Aktivität im Serum erhöht ist.

Die Kranken der beschriebenen Familie blieben bis

ins Erwachsenenalter gehfähig.

4. Später Typ (Heyck und Laudahn, 1969)?

5. Homozygot-letal Typ (Henson, 1967)?

## II. Dominant-autosomal Typ

Facio-scapulo-humerale Muskeldystrophie

(Erb-Landouzy-Déjérine)

## III. Rezessive autosomale Typen

1. infantiler Typ (ähnlich bösartiger Verlauf wie  
Typ Duchenne)

2. juveniler Typ (ähnlich dem Typ Becker)

3. adulter Typ (Becker, 1953)?

4. Schultergürteltyp?

Bei dieser Einteilung bleibt eine Reihe von Myopathien außer Betracht, die ebenfalls auf einem dystrophischen Prozeß beruhen. Es werden nur die Muskeldystrophien berücksichtigt, die erst im Laufe des Lebens auftreten und an den Muskeln des Schulter- oder Beckengürtels und den proximalen Gliedmaßenmuskeln beginnen. Diesen "klassischen" Muskeldystrophien steht die große Zahl der distalen, okulären und angeborenen Myopathien gegenüber.

## 2. Klinik und Befunde

### a) Typ Duchenne

Es handelt sich um ein x-chromosomal rezessiv vererbtes Leiden, somit bleibt die klinische Manifestation auf das männliche Geschlecht beschränkt. Schätzungen über die Häufigkeit bewegen sich zwischen 13 und 33 Fällen

pro 100.000 Lebendgeburten (Dubowitz, 1978), und der Anteil der Neumutationen liegt nach Gardner-Medwin (1970) bei nahezu einem Drittel.

Drei Marksteine bezeichnen den klinischen Verlauf der Krankheit: Der KRANKHEITSBEGINN (d.h. das Alter in dem erstmals Symptome bemerkt wurden), der VERLUST DER GEH-FÄHIGKEIT und der TOD. Bei der weitaus größten Zahl wird das Leiden vor dem 5. Lebensjahr manifest. Die initialen Symptome werden im Allgemeinen erst retrospektiv als erste Anzeichen der Krankheit erkannt, da die Kinder erst bei ausgeprägteren Beschwerden zum Arzt gebracht werden. Als häufigstes Symptom wird über einen auffälligen Gang berichtet - im Allgemeinen lernen die Kinder zumindest über einen begrenzten Zeitraum zu gehen -, außerdem über häufige Stürze und Schwierigkeiten beim Treppensteigen. Aus der bei der Duchenne-Form stets am Beckengürtel und den Oberschenkeln beginnenden Muskelschwäche erklärt sich der "watschelnde", oft mehr schiebbende oder schaukelnde Gang, das Verlangen, sich hinzusetzen, beziehungsweise die Schwierigkeiten beim Aufstehen aus dem Sitzen und die typischen Haltungsanomalien mit Lendenlordose, hängendem Bauch und nach vorne gekipptem Becken. Ganz typisch ist das schon von Duchenne (1861) beschriebene Hochklettern an sich selbst, auch als "Gowers' sign" bezeichnet (Gowers, 1879), wobei das Kind beim Aufstehen aus der Rückenlage in typischer Weise die

noch funktionsfähige Muskulatur der oberen Extremität zur Unterstützung heranzieht. Jedoch ist gerade bei dieser Form der Muskeldystrophie auch der Schultergürtel meist sehr früh vom Krankheitsgeschehen mitbetroffen, was jedoch dem Patienten beziehungsweise der Umgebung in der Regel erst später auffällt. Heyck (1969) konnte bei der Untersuchung von 125 Fällen nur 5 mal keine Schwäche des Schultergürtels erkennen. Typisch sind anfangs Scapulae alatae, "lose Schultern" und ein abnorm weites Gleiten der Schulterblätter nach lateral beim Anheben der Arme. Später ist zunächst das seitliche, dann auch das Anheben der Arme nach vorne zunehmend erschwert. Schließlich kommt es dann auch zu einer symmetrisch auftretenden Schwäche, zunächst der proximalen, später auch der distalen Armmuskulatur.

Eine Vergrößerung der Wadenmuskulatur fand Dubowitz (1978) in 41 von 65 Fällen. Diese Pseudohypertrophie wird auch an andern Muskeln, so zum Beispiel dem M. quadriceps femoris (Heyck, 1969), dem M. deltoideus, den Mm. infraspinati und den Glutealmuskeln (Bethlem, 1977) beschrieben. Die sogenannten "Gnomenwaden" sind jedoch ebenso wie der watschelnde Gang und das "Gowers' sign" keine krankheitsspezifischen Befunde, da sie auch bei anderen mit proximaler Schwäche der unteren Extremitäten verbundenen chronischen Leiden vorkommen (Dubowitz, 1964). Der zweite Markstein im Verlauf der Krankheit ist der Verlust der Gehfähigkeit. Mit großen individuellen Un-

terschieden tritt er in der Mehrzahl der Fälle zwischen dem 7. und dem 13. Lebensjahr auf. Immobilisation, zum Beispiel bedingt durch fieberhafte Erkrankungen oder nach orthopädischen Operationen, kann den Verlust der Gehfähigkeit einleiten. Von diesem Augenblick an besteht die ganz erhebliche Gefahr der Ausbildung von Deformitäten. Durch die Ausbreitung der Schwäche im Bereich der Rückenstrecker kommt es zu einem zunehmenden Zusammenbruch der Rumpfstatik mit der Gefahr der Ausbildung von schweren Skoliosen. Frühe Kontrakturen der Hüftbeuger und der Mm. gastrocnemii mit der Ausbildung von Spitzfüßen werden schon im ambulanten Stadium beobachtet. Nun jedoch bilden sich ohne entsprechende Behandlung rasch Kontrakturen der Hüft- und Kniebeuger, sowie der Ellbogenflexoren und der Pronatoren des Unterarms, auch entstehen jetzt Equinovarusfüße.

Im Endstadium betrifft die Krankheit nahezu alle Skelettmuskeln. Lediglich die Gesichtsmuskulatur bleibt weitgehend verschont, wenn sich auch oft eine Schwäche des Augenschlusses feststellen läßt. Auch die Sprache kann erschwert und verlangsamt sein, als Zeichen für eine Beteiligung des M. orbicularis oris und der Zunge, die auch häufig vergrößert ist. Die Angaben über die Lebenserwartung sind unterschiedlich. Während nach Heyck (1969) die Krankheit innerhalb der ersten 25 Jahre zum Tode führt, geben Walton (1961) und Dubowitz (1978) 20 Jahre an, und nach Mortier (1981) sterben die Betroffenen in der Regel

vor Erreichen des 20. Lebensjahres.

Die Todesursache ist im Allgemeinen eine Infektion des Respirationstraktes, manchmal auch ein akutes Herzversagen.

Herzbeteiligung:

Auf eine häufige Beteiligung des Herzmuskels am dystrophischen Prozeß weisen eine große Anzahl von Untersuchungen hin (Berger, 1883; Boas, 1931; von Meyenburg, 1935; Brugsch, 1958; Storstein, 1964; Durmin, 1971).

In der anglo-amerikanischen Literatur setzte sich wegen der Häufigkeit der Miterkrankung des Herzmuskels speziell beim Typ Duchenne die Bezeichnung "dystrophic heart disease" durch.

Veränderungen im EKG finden sich bei bis zu 90% der Fälle (Perloff et al., 1966 und 1967; Slucka, 1968). Unter den Befunden stehen Herzrhythmusstörungen, vor allem als Sinustachycardien, zahlenmäßig im Vordergrund. Weiterhin wird über intraventrikuläre Reizausbreitungsstörungen, inkomplette Schenkelblockbildungen und Erregungsrückbildungsstörungen, meist in Form von T-Abflachungen und QT-Verlängerungen berichtet. Auch eindeutige Hypertrophiezeichen im EKG wurden gefunden (Gadernann und Beckmann, 1951; Gailani et al., 1958).

Schmidt-Redemann et al. (1978) fanden bei 90% der untersuchten Duchenne-Patienten überhöhte R-Potentiale in den rechtspraecordialen Ableitungen, sowie tiefe enge Q-Poten-

tiale linkspraecordial, ohne daß eine Korrelation zum Alter oder klinischen Schweregrad herzustellen war.

Emery (1972) stellte fest, daß bei 80% der Patienten mit Duchenne-Dystrophie die algebraische Summe von R minus S in V 1 weit über der Norm lag. Die Ursache dieser erhöhten R-Zacken in den Brustwandableitungen ist unklar (Perloff et al., 1966), jedoch erscheint dieses Merkmal als gutes differentialdiagnostisches Hilfsmittel gegenüber den anderen Dystrophieformen. Bei einem Vergleich der Veränderungen der R-Zacken-Amplituden mit dem Schweregrad der Erkrankung fanden Ishikawa et al. (1979), daß sich die Amplitude der R-Zacke mit zunehmendem Schweregrad verminderte. Eine abnormale Q-Zacke wurde häufig und in jedem Stadium der Erkrankung beobachtet. Diese Erscheinung blieb im Wesentlichen unverändert durch den weiteren Verlauf. Entsprechend ihren Beobachtungen halten die Autoren die Amplitudenreduktion der R-Zacke für ein brauchbares Merkmal zur Abschätzung der cardialen Beteiligung am dystrophischen Prozeß.

Pathologische Untersuchungen der Herzen von Duchenne-Patienten ergaben deutliche interstitielle Fibrosen mit ausgeprägtem bindegewebigem Ersatz der Myocardfasern (Perloff et al., 1966; Gilroy et al., 1963). Hooey und Jerry (1964) fanden bei Autopsien enorme Herzübergewichte, die durch schwere Lipomatosis und Fibrosierung des gesamten Myocards verursacht waren. Die histopathologische Untersuchung der Herzen von 3 Duchenne-Patienten durch Matsuda et al. (1977) zeigte multiple fleckförmige nar-

bige Läsionen im gesamten Myocard mit Betonung der lateralen und der Hinterwand des linken Ventrikels. Im betroffenen Bereich sah man Verlust von Muskelfasern, Fibrosierung, Lipomatose und seltener auch rundzellige Infiltrationen mit Lymphozyten und Plasmazellen. Weiterhin kamen Hyalinisation, granuläre Degenerationen und Verlust der Querstreifung vor; jedoch keine Phagozytose oder Regenerationsvorgänge. In allen Fällen waren die Herzen kugelförmig und die Ventrikel leicht dilatiert. Somit entspricht das histologische Bild weitgehend dem der erkrankten Skelettmuskulatur.

Während auf der einen Seite ein hoher Prozentsatz pathologischer EKG-Befunde steht, fällt andererseits der verschwindend geringe Anteil klinisch manifest werdender Herzbefunde auf (Slucka, 1968; Jellett et al., 1974; Perloff et al., 1966; Zellweger et al., 1972; Griggs et al., 1977). Beckmann und Schmidt (1976) stellten in ihrem Krankengut in 68% der Fälle überwiegend leichtere pathologische EKG-Befunde fest, verzeichneten andererseits aber bei keinem der 28 Knaben Beschwerden seitens des Herzens.

Zwar erbrachten Herzkatheteruntersuchungen Hinweise für eine subklinische Herzbeteiligung (Wahi et al., 1971), im frühen Verlauf der Duchenne-Dystrophie tritt jedoch niemals ein Symptom einer Herzerkrankung auf.

Eine neuere nichtinvasive Methode zur Herzuntersuchung ist die Echocardiographie. Sie ermöglicht Informationen über die Ventrikelfunktion und die Klappenbewegungen.

Die Untersuchungsergebnisse sind jedoch nicht einheitlich: Während Vincent et al. (1975) eine verminderte Wandstärke des linken Ventrikels feststellten, fanden Griggs et al. (1977) und Schmidt-Redemann et al. (1978) im Gegensatz dazu normale Wandstärken.

Wegen ihrer nichtinvasiven Methodik eignet sich die Echocardiographie besonders gut zur Erforschung der dystrophischen Herzerkrankung. Heymsfield et al. (1978) bestätigen die Ergebnisse von Kovick et al. (1975), daß die maximalen diastolischen Endocardgeschwindigkeiten unterhalb der Norm liegen. Messungen der systolischen Zeitintervalle in Ruhe und nach Belastung ergaben eine Verlängerung "pre-ejection period (PEP)" und eine Verkürzung der linksventrikulären Auswurfzeit (LVET). Weiterhin war das Verhältnis PEP / LVET in Ruhe gegenüber der Kontrollgruppe vergrößert und stieg während und nach isometrischen Handgreifübungen weiter an (Matsuda et al., 1977; Matsuo et al., 1979). Die Autoren halten deshalb die Messung der systolischen Zeitintervalle in Ruhe und nach Belastung für eine brauchbare Methode zur Erkennung latenter linksventrikulärer Funktionsstörungen bei Dystrophie-Patienten. Nach Schmidt-Redemann et al. (1978) ergab sich aus der echocardiographischen Funktionsanalyse des linken Ventrikels eine deutliche Korrelation zum Schweregrad der Erkrankung. Sie fanden die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels im Initialstadium gering, im Terminalstadium

deutlich pathologisch verändert. Zunehmende pathologische Veränderungen zeigten die maximale systolische endocardiale Verkürzungsgeschwindigkeit, die maximale diastolische endocardiale Relaxationsgeschwindigkeit und die zirkumferentielle Faserverkürzungsgeschwindigkeit.

#### Intelligenzminderung:

Bereits in den frühesten Beschreibungen der progressiven Muskeldystrophie wird über das gehäufte Auftreten von geistiger Retardierung oder Debilität berichtet (Duchenne, 1861; Gowers, 1879).

Die Vorstellung, daß die Intelligenzdefekte auf Umwelteinflüsse zurückgehen (Morrow und Cohen, 1954; Walton und Natrass, 1954), wurde durch vergleichende Studien an Kindern mit spinaler Muskelatrophie widerlegt (Worden und Vignos, 1962; Dubowitz, 1965). Dabei zeigten die Kinder trotz gleicher oder sogar schwererer Behinderung keine Verminderung ihres Intelligenzquotienten. Dubowitz (1978) zeigte in einer Zusammenstellung von 8 Arbeiten über den Intelligenzquotienten bei insgesamt 348 Patienten mit Duchenne-Dystrophie, daß sich der durchschnittliche IQ bei Werten um 85 nach der Wechsler-Skala bewegt und somit deutlich unter der Norm liegt. Die Verteilung des IQ entspricht der normalen Glockenkurve, die lediglich nach links verschoben ist (Dubowitz, 1977). Es konnte auch gezeigt werden, daß die geistige Retardierung bereits bei Geburt besteht, nicht progressiv ist, und

daß keine Korrelation zwischen IQ und dem Alter des Patienten oder der Schwere der Erkrankung besteht (Worden und Vignos, 1962; Zellweger und Hanson, 1968; Prosser et al., 1969). Allerdings berichtet Rosman (1970) über eine Korrelation zwischen klinischem und histologischem Schweregrad und der Intelligenzminderung. Marsh und Munsat (1974) untersuchten 2 Gruppen von Kranken, die unterschiedlich stark körperlich beeinträchtigt waren. Sie fanden bei der geringer betroffenen Gruppe für die verbale Intelligenz signifikant geringere Werte als für den Leistungs-IQ (im Durchschnitt 85 gegenüber 97). Demgegenüber zeigte die Gruppe im fortgeschrittenen Stadium keinen signifikanten Unterschied (durchschnittlich 87 gegenüber 89). Aus dieser Beobachtung schließen die Autoren auf eine frühe und nicht progrediente Verminderung der verbalen Intelligenz. Bei ähnlichen Untersuchungen fanden Prosser et al. (1969) keine Unterschiede der verbalen und Leistungs-IQ, während Zellweger und Hanson (1968) den durchschnittlichen Leistungs-IQ in jeder Gruppe höher als den verbalen IQ fanden.

EEG-Veränderungen sind häufig, jedoch läßt sich keine Beziehung zum Schweregrad oder der geistigen Entwicklung feststellen (Bethlem, 1977). Beobachtet wird das Auftreten von 14- und 6-pro-Sekunde-Wellen (Winfield et al., 1958; Zellweger und Niedermeyer, 1965) und von 4- und 6-pro-Sekunde-Wellen (Perlstein et al., 1960).

Das Gehirngewicht bewegt sich im Normbereich und histologische Veränderungen ließen sich nicht feststellen (Dubowitz und Crome, 1969).

Bei computertomographischen Untersuchungen (CT) an 30 Duchenne-Patienten fanden Yoshioka et al. (1980) geringgradige Ventrikeldilatation bei 18 (= 60%), Rindenatrophie bei 9 (= 30%) und eine zerebrale Atrophie bei 20 (= 67%) Patienten. 10 (= 33%) Patienten zeigten ein unauffälliges CT. Aus der Beobachtung, daß Patienten, bei denen eine zerebrale Atrophie festgestellt wurde, schwerere motorische Funktionsstörungen hatten, als solche mit normalem CT, und daß die älteren Patienten die ausgeprägteren CT-Veränderungen aufwiesen, schlossen die Autoren auf eine langsame Progredienz der zerebralen Degeneration. Allerdings befanden sich in der untersuchten Gruppe auch zwei weibliche Patienten, deren Zugehörigkeit zum Typ Duchenne eher unwahrscheinlich ist, und es wurden auch keine Verlaufskontrollen durchgeführt.

Die Intelligenzminderung gilt heute als integraler Bestandteil der Duchenne-Dystrophie. Sie ist unterschiedlich in ihrer Ausprägung und wird allgemein als nicht progredient angesehen (Mortier, 1981). Ihr Vorhandensein ist bereits früh und vor dem Auftreten anderer Symptome feststellbar und sie wird möglicherweise verursacht durch einen Defekt während der besonders vulnerablen Phase der Gehirnentwicklung in utero. Als wahrscheinlichste Erklärung für die Intelligenzminderung ist ein einzelnes mutiertes Gen anzunehmen, das gleichzeitig auch für die Veränderungen an der Skelettmuskulatur und am Myocard,

möglicherweise auf der Basis eines einzelnen biochemischen Fehlers, verantwortlich ist.

#### Spezielle Untersuchungen:

Eine große Bedeutung für die Diagnose der progressiven Muskeldystrophie Duchenne hat die Bestimmung der Serum-CPK, da in keiner anderen neuromuskulären Erkrankung Werte in ähnlicher Höhe gefunden werden (Ebashi et al., 1959; Pearce et al., 1964; Goto et al., 1967). Die CPK-Erhöhung läßt sich bereits bei der Geburt und im präklinischen Stadium nachweisen, wobei die höchsten Werte am Beginn gemessen werden, während es im weiteren Verlauf der Krankheit zu einem ständigen Abfall der gemessenen CPK-Aktivität im Serum kommt. Sie bewegt sich jedoch selbst in finalen Stadien weit über der Norm (Heyck, 1965). Auch die Aktivität des MB-Isoenzym im Serum von Duchenne-Patienten ist im Vergleich mit anderen neuromuskulären Erkrankungen signifikant erhöht (Silverman, 1976). Die Serumwerte für die Aldolase, die Laktatdehydrogenase und die Transaminasen werden ebenfalls erhöht gefunden, sind jedoch von geringerer diagnostischer Bedeutung (Swaiman et al., 1963). Die Pyruvatkinaseaktivität im Serum ist demgegenüber für die Diagnose wertvoll (Alberts und Samaha, 1974), eine Überlegenheit gegenüber der CPK-Bestimmung konnte jedoch nicht bestätigt werden (Seay et al., 1978). Bei der Bestimmung der CPK ist es außerdem von Vorteil, daß die erhaltenen Werte wegen des geringen CPK-Gehalts der Erythrozyten nicht durch Hämolyse verfälscht werden können.

Die neurologische Symptomatik beschränkt sich auf den zunehmenden Ausfall der Muskeleigenreflexe, der möglicherweise auf einer Schädigung der Muskelspindeln beruht (Heyck, 1969) und dessen Reihenfolge durch die zuerst betroffenen Muskeln bestimmt wird.

Vereinzelte Beschreibungen eines positiven Babinskizeichens konnten nicht bestätigt werden (Walton und Natrass, 1954; Dubowitz, 1964).

Das EMG zeigt nur unspezifische Veränderungen, wie sie bei allen Myopathieförmn vorkommen, mit niedriger Amplitude und kurzer Dauer der polyphasischen Aktionspotentialle, während bei neurogenen Muskelerkrankungen spontane Ruheaktivität und Aktionspotentiale mit vergrößerter Amplitude und längerer Dauer typisch sind. Somit ist sowohl die neurologische Untersuchung als auch das EMG vor allem von differentialdiagnostischem Wert.

b) Typ Becker

Diese Form der progressiven Muskeldystrophie wurde von Becker und Kiener (1955) erstmals als genetisch selbstständige Art beschrieben. Es handelt sich ebenfalls um ein rezessiv x-chromosomal vererbtes Leiden, wobei die Mutation ein anderes Gen als bei der Duchenne-Form betrifft (Emery, Smith und Sanger, 1969; Skinner et al., 1974; Zatz et al., 1974). Die Häufigkeit des Typs Becker ist erheblich geringer als die des Typs Duchenne und liegt bei etwa 10% (Menkes, 1980). Da gleichzeitig ihre Ausmerzungsrates niedriger ist (im Gegensatz zu den Duchenne-Patienten können diese Patienten das Heiratsalter erreichen und Kinder haben), ist eine beträchtlich niedrigere Mutationsrate anzunehmen (Becker, 1955).

Der klinische Verlauf unterscheidet sich von der Duchenne-Form im Wesentlichen dadurch, daß der Beginn der Symptome normalerweise später einsetzt und der Verlauf gutartiger ist. Die Krankheit beginnt meist noch im Volksschulalter ebenfalls mit einer Schwäche im Bereich des Beckengürtels.

Die Angaben über den Verlust der Gehfähigkeit differieren erheblich. Während Menkes (1980) hierfür ein Durchschnittsalter von 16 Jahren angibt, fanden Emery und Skinner (1976) ein Durchschnittsalter von 27,1 Jahren. Im Gegensatz zu den Duchenne-Patienten, bei denen dieser Zeitpunkt in aller Regel zwischen dem 6. und 12. Lebensjahr und im Durchschnitt mit 8,6 Jahren einsetzt, liegt er beim

Typ Becker zwischen dem 12. und 38. Lebensjahr und im Durchschnitt 16 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome.

Das durchschnittliche Todesalter liegt bei 42 Jahren, wobei ebenfalls große individuelle Schwankungen festzustellen sind.

In über 90% der Fälle treten Pseudohypertrophien der Wadenmuskulatur auf, vereinzelt werden auch solche des M. deltoideus beschrieben. Als weiteres diagnostisches Merkmal wird bei 60% der Patienten ein Pes cavus beobachtet (Ringel, 1977).

Eine Beteiligung des Herzmuskels am dystrophischen Geschehen und auch Intelligenzminderung wird nicht beschrieben. Allerdings berichten Emery und Skinner (1976) über eine sichere Konduktorin, von deren 5 Kindern 2 an Muskeldystrophie Typ Becker erkrankt waren. Beide erkrankten Söhne waren geistig retardiert, während die drei normalen Söhne als hochintelligent bezeichnet werden.

Das EMG zeigt das gleiche myopathische Bild wie bei der Duchenne-Form, und die gemessenen CPK-Werte im Serum liegen wie dort, auch bei den präklinischen Fällen erheblich über der Norm und zeigen ebenfalls im Verlauf der Krankheit eine fallende Tendenz. Die Differentialdiagnose gegenüber der Duchenne-Form erfolgt einerseits aufgrund des wesentlich benigneren Verlaufs und ist dann leicht, wenn in der Familienanamnese Onkel mütterlicherseits ähnliche Krankheitszeichen haben, andererseits bietet die Muskelbiopsie Unterscheidungsmöglichkeiten, die in einem besonderen Kapitel besprochen werden.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten entstehen bei frühem Krankheitsbeginn wegen der Ähnlichkeit der Symptome. Als brauchbarste klinische Kriterien erscheinen die Progressionsrate und das Alter, in dem der Verlust der Gehfähigkeit einsetzt (Emery und Skinner, 1976). Auch das EKG kann wertvoll sein, da in 80% der Duchenne-Fälle Veränderungen der algebraischen Summe von  $|R - S|$  in  $V_1$  gefunden werden, was beim Typ Becker nicht der Fall ist (Emery, 1972). Eine weitere Möglichkeit bietet die Bestimmung des MB-Isoenzyms der Serum-CPK, das beim Typ Becker signifikant niedriger gefunden wird (Silverman, 1976).

Die Unterscheidung von der Gliedergürtelform ist schwierig und beim Fehlen einer entsprechenden Familienanamnese mütterlicherseits sind isoliert auftretende Fälle unter Umständen nicht zu unterscheiden (Dubowitz, 1973).

Eine Möglichkeit bietet hier die Bestimmung der Serum-CPK von weiblichen Verwandten 1. Grades. Erhöhte Werte sprechen gegen die Gliedergürtelform (Emery, 1969). Außerdem sind Pseudohypertrophien der Wadenmuskulatur erheblich seltener als beim Typ Becker (Menkes, 1980).

c) Gliedergürtelform

Diese Form betrifft beide Geschlechter gleich häufig und wird autosomal rezessiv vererbt (Becker, 1957). Demgemäß tragen Verwandtenehen zur Manifestation der Krankheit bei. Es gibt sehr unterschiedliche Verläufe. Manche Fälle zeigen einen frühen Beginn mit raschem Fortschreiten und zeigen damit Ähnlichkeit mit dem Duchenne-Typ, in anderen Fällen wird eine sehr langsame Progredienz trotz Krankheitsbeginn in der Kindheit beobachtet, und ebenso gibt es Verläufe mit spätem Beginn und anschließender sehr rascher Progression. Heyck (1969) nennt als Maximum des Erkrankungsalters die 2. Lebensdekade.

Auch bei diesem Typ entwickelt sich meist zuerst eine Beckengürtelschwäche mit Gehunsicherheit und zunehmender Schwäche der proximalen Muskulatur der unteren Gliedmaßen. Hieraus ergeben sich ähnliche Funktionsstörungen wie bei den vorher geschilderten Krankheiten. Pseudohypertrophien besonders der Wadenmuskulatur sind bei etwa 30% der Patienten zu beobachten (Menkes, 1980), und es bilden sich erst relativ spät ernstliche Kontrakturen. Häufig wird allerdings bereits in der Kindheit ein ausgeprägter Zehengang mit zunehmender Verkürzung der Achillessehne und daraus resultierender Spitzfußstellung beobachtet.

Im EMG sieht man die üblichen unspezifischen Myopathiezzeichen. Die Serum-CPK zeigt große Schwankungen von normalen Werten bis zu erheblicher Erhöhung. EKG-Veränderungen

werden in vereinzelten Fällen gefunden und die Intelligenz ist unbeeinträchtigt (Menkes, 1980). Durch den meist späteren Krankheitsbeginn und die langsamere Progredienz ist eine oft erstaunliche Adaptation an den Verlust der Muskelkräfte möglich. Die im Allgemeinen geringere Neigung zu Kontrakturen dürfte auf dem ständige Übungseffekt beruhen. Auch Skoliosen entstehen erst später und sind insgesamt seltener. Die Lebenserwartung der Patienten vom Gliedergürteltyp ist deutlich verkürzt, wenn auch im Einzelfall eine Prognosestellung wegen der sehr unterschiedlichen Verläufe schwierig ist. Auch die Fruchtbarkeit ist stark reduziert und beträgt nur etwa ein Viertel derjenigen der gesunden Bevölkerung (Morton, Chung und Peters, 1963). Die verminderte Lebenserwartung beruht im Wesentlichen auf der zunehmenden respiratorischen Insuffizienz. Die Differentialdiagnose gegenüber den beiden vorher genannten Dystrophieformen kann, wie schon ausgeführt, Schwierigkeiten bereiten, während andere in Frage kommende Erkrankungen, wie congenitale Myopathien, metabolische Myopathien und spinale Muskelatrophien durch entsprechende Untersuchungen auszuschließen sind.

d) Facioscapulohumeraler Typ

Bei dieser Form der Muskeldystrophie, die dominant autosomal vererbt wird und somit beide Geschlechter gleichermaßen betrifft, sind meist primär die Gesichtsmuskeln und die Muskeln des Schultergürtels betroffen. Sie beginnt in der Regel in der Adoleszenz oder noch später und schreitet nur langsam fort. Auch ein späteres Übergreifen des Prozesses auf die Muskeln des Rumpfes und des Beckengürtels wird beschrieben.

Die Ausprägung der einzelnen Symptome kann sehr unterschiedlich sein, so daß sich kein einheitliches klinisches Bild darstellen läßt. So ist zum Beispiel die Beteiligung der Gesichtsmuskulatur nicht obligat (= scapulohumerale Muskeldystrophie oder Erb'sche Dystrophie). Der Verlauf kann auch sehr bösartig sein und es gibt Fälle, die im Erscheinungsbild mehr dem Gliedergürteltyp gleichen, wegen des typischen Verlaufs bei anderen Sippenmitgliedern jedoch offensichtlich dennoch dem facioscapulohumeralen Typ zugeordnet werden müssen. Möglicherweise handelt es sich um heterogene Formen der Muskeldystrophie mit dominantem Erbgang oder aber auch um Fehldiagnosen. Van Wijngaarden und Bethlem konnten 1971 bei 17 Fällen mit facioscapulohumeraler Symptomatik lediglich 7 als progressive Muskeldystrophie diagnostizieren, bei den übrigen handelte es sich um congenitale Myopathien und in 2 Fällen um Myasthenia gravis.

Im typischen Fall erkennt man jedoch die facioscapulo-humerale Muskeldystrophie an der Schwäche der Gesichtsmuskulatur mit Schierigkeiten beim Schließen der Augen oder Spitzen der Lippen und am deutlichen Schwund der Muskulatur im Schulterbereich mit Hervortreten der Schulterblätter beim Anheben der Arme über die Horizontale. Besonders auffällig ist dabei der Schwund des oberen Anteils des M. trapezius und in fortgeschritteneren Stadien die eigentümliche stufenförmige Kontur der Schulterlinie, die durch das Erhaltenbleiben des M. levator scapulae bedingt ist. Der häufig asymmetrische Beginn der Atrophie des M. deltoideus bevorzugt den proximalen Anteil, während der distale Teil manchmal auch pseudohypertrophisch wird. Im Gegensatz zu den Muskeln der Unterarme, die meist verschont bleiben, degenerieren auch der M. biceps und triceps brachii schon früh. Während bei klinischen Untersuchungen und Verlaufsbeobachtungen die spätere Miterkrankung des Beckengürtels fast immer beobachtet wurde (Walton und Natrass, 1954; Heyck, 1969), ergibt sich aus Sippenuntersuchungen ein anderes Bild, da hier auch die diskreteren Fälle miterfaßt werden. So fand Becker (1953) bei 123 Patienten nur 52 mal eine Miterkrankung des Beckengürtels.

Herzbeteiligung am dystrophischen Prozeß oder eine Intelligenzminderung werden nicht beschrieben, und ebenso sind Muskelhypertrophien, Kontrakturen und Skelettdeformitäten

selten (Menkes, 1980). Bei dem meist gutartigen Verlauf ist die durchschnittliche Lebenserwartung und die Fruchtbarkeit der Patienten kaum beeinträchtigt.

### 3. Pathologie

Die Muskelbiopsie und die histologische Untersuchung ist für die Differentialdiagnose zwischen den dystrophischen Myopathien, den neurogenen Krankheitsbildern und den entzündlich bedingten Myopathien von erheblichem Wert. Zwar stellt keine der folgenden beschriebenen, im histologischen Bild erkennbaren, einzelnen Veränderungen etwas Spezifisches für die progressive Muskeldystrophie dar - gleiche Merkmale können auch bei anderen Schädigungen der Muskulatur, z.B. bei Infektionen, Traumata, Vergiftungen oder lediglich Fehlbeanspruchungen des Muskels auftreten -, doch liefert das Gesamtbild der verschiedenen Veränderungen zumeist einen charakteristischen Befund. Eine Diagnosestellung allein aus dem histologischen Bild ohne Kenntnis der Klinik ist jedoch nicht möglich, da die Unspezifität der einzelnen Veränderungen im Einzelfall zu Fehldiagnosen Anlaß geben kann.

#### a) Makropathologie

Bei makroskopischer Betrachtung fällt das blasse, als "fischfleischfarben" bezeichnete Aussehen des dystrophischen Muskelgewebes auf. In fortgeschrittenen

Stadien läßt sich diese Blässe mit der zunehmenden Einlagerung von Fett- und Bindegewebe erklären, jedoch findet sie sich auch bei Biopsien in initialen Stadien mit nur geringen histologischen Veränderungen und minimalen Bindegewebsvermehrungen (Bonsett, 1963).

Perkoff (1964) erklärt dies mit einem frühen Verlust von Myoglobin.

Mit Fortschreiten des Krankheitsprozesses beobachtet man eine zunehmende Lipomatose, wobei sich das Fett nicht nur im Interstitium, sondern in kompakten Schichten unter der Muskelfascie befindet. In Endstadien können viele Muskeln nur noch aus Fett bestehen, wobei sie ihre ursprüngliche Gestalt bewahren (Grundmann und Beckmann, 1963).

#### b) Histopathologie

Entscheidend für den Wert einer Biopsie ist die richtige Wahl des Muskels, die Entnahmetechnik und die sorgfältige anschließende Behandlung der entnommenen Gewebestücke. Es sollte ein solcher Muskel gewählt werden, der deutlich, aber nicht allzuschwer geschädigt ist.

Die Entnahme des Muskelstücks kann entweder als offene Biopsie oder als Nadelbiopsie jeweils in Lokalanästhesie erfolgen, wobei die Ergebnisse der Nadelbiopsie für die Diagnose durchaus gleichwertig sind (Dubowitz, 1978).

Nach der Entnahme ist für die spätere histologische und histochemische Untersuchung ebenso wie für die Elektronenmikroskopie eine entsprechende Präparation unerlässlich. Hierzu wird die Probe auf einem Korkstück fixiert und anschließend rasch tiefgefroren, wodurch sowohl die Struktur, als auch die Enzymsysteme konserviert werden. Eine genaue Beschreibung der Methoden geben Dubowitz und Brooke (1973).

Schon Erb (1891) stellte fest, daß die verschiedenen Typen der progressiven Muskeldystrophie im histologischen Bild keine wesentlichen Unterschiede erkennen lassen. Hervorstechendes Merkmal bei der lichtmikroskopischen Betrachtung von Übersichtsbildern von Querschnittspräparaten ist ein regelloses Bild verschiedenster Faserkaliber. Diese REGELLOSIGKEIT ist ein Hauptkriterium zur Unterscheidung der dystrophischen Veränderungen von den neuralen Prozessen mit felderförmig gruppierten Faseratrophien. Der Faserdurchmesser, der normalerweise bei höchstens  $80\mu$  liegt, zeigt erhebliche Schwankungen. Es finden sich neben Fasern mittlerer und kleinster Größe auch solche mit Durchmessern bis zu  $250\mu$ . Die beim gesunden Muskel im Querschnitt polygonal erscheinenden Fasern werden zunehmend rund oder oval und verlieren ihren engen Kontakt durch Verbreiterung der endomysialen Zwischenräume. Diese Veränderungen sind

bereits in frühen präklinischen Stadien des Duchenne-Typs zu beobachten (Pearson, 1962).

Hinzu treten herdförmig massierte Fasernekrosen und ein deutliches interstitielles Ödem. Faserteilungen sind häufiger als bei Muskelschädigungen aus anderen Ursachen, und bei Betrachtung von Längsschnitten fällt die segmentale Anordnung der Veränderungen auf. Das heißt, daß sich bei Betrachtung einer längeren Muskelfaserstrecke Abschnitte mit degenerativ bedingten Faserhypertrophien mit verschmälerten Faserabschnitten abwechseln. Diese pseudohypertrophischen Faserabschnitte zeigen oft Fibrillenverluste bis zur völligen Homogenisierung des Sarkoplasmas, was nach Heyck (1969) Ausdruck eines rein degenerativen Schwellungsprozesses ist.

Als Zeichen für Regenerationsvorgänge kann das Auftreten von verstärkt basophil anfärbbaren Muskelfasern angesehen werden (Bethlem, 1977). Im Gegensatz dazu deuten Heyck, Lüders und Laudahn (1966) diese Basophilie als Zeichen einer erhöhten Diffusion von freigewordenen Kernsubstanzen aus cytogenetisch geschädigten Muskelkernen.

Zu den frühen Veränderungen gehört auch die Vermehrung der Zahl der Sarkolemmkerne und ihre vermehrte Binnenständigkeit. Typisch sind die auf Längsschnitten erkennbaren sogenannten Kernzeilen, die durch die Aneinanderreihung von Sarkolemmkernen inmitten der Faser oder nahe des Sarkolemm entstehen. In degenerierten Fasern verquellen

die Kerne, sind vergrößert oder auch unregelmäßig gestaltet. Durch Verschmelzung mehrerer Kerne können Riesenkerne, bei der Verschmelzung von Kernzeilen auch sogenannte Chromatinstäbe entstehen. Außerdem kommen Kerne mit sehr dichtem Chromatingerüst und prominenten Nukleoli vor.

Zu diesen bisher beschriebenen "frühen" Erscheinungen treten weitere Merkmale, die jedoch in keine zeitliche Folge einzureihen sind. So treten neben einer starken eosinophil färbenden hyalinen Degeneration auch andere Formen der Homogenisierung des Sarkoplasmas auf, wobei sich dieses schwächer als bei normalen Muskeln anfärbt. Ein numerischer Fibrillenverlust mit Verdichtung und Verbreiterung ihrer Struktur ist meist auch verbunden mit einem Verlust der Querstreifung. Typische Nekrosen mit Makrophagen und anderen histiocytären Elementen kommen in allen Stadien der Krankheit vor. Bei massier-  
terem Auftreten von herdförmigen Infiltraten können myositische Prozesse vorgetäuscht werden (Hausmanowa-Petrusewicz, 1966).

Veränderungen am Sarkolemm entziehen sich wegen geringer Dicke der lichtmikroskopischen Beurteilung. Sichtbar sind jedoch die dem Sarkolemm anhaftenden endomysialen Bindegewebelemente. In Präparaten dystrophischer Muskeln kann man oft eine Retraktion der Faser von dieser Umscheidung sehen, wobei die Faser eine zarte noch sichtbare Membran behält. In präklinischen Stadien kann man

Verquellungen dieser Membran erkennen.

Im weiteren Verlauf der Krankheit kommt es zu einem zunehmenden Verlust von Muskelfasern und zu einer Proliferation reifen Binde- und Fettgewebes. Hierbei handelt es sich um Veränderungen im Interstitium, die mit der ödematösen Verquellung besonders im Perimysium beginnen und sich fortsetzen in einer interstitiellen Fibromatose und einer später einsetzenden Lipomatose. Metaplasien, d.h. Umwandlungen von Muskeln in Bindegewebe, werden allgemein abgelehnt, vielmehr handelt es sich um einen echten Untergang der Muskelfasern bei gleichzeitiger Vermehrung des endo- und perimysialen Bindegewebes.

In den Endstadien tritt dann auch das Bindegewebe zurück und man findet lediglich Fettgewebe mit vereinzelten Muskelfaserinseln.

#### c) Histochemie

Ein großer Teil der im vorigen Abschnitt beschriebenen histologischen Veränderungen an dystrophischen Muskeln wurde bereits 1891 von Erb beschrieben. Erst die Einführung der histochemischen Methoden in den letzten Jahren brachte neue Erkenntnisse bezüglich der Muskelfasertypen und spezifischer Veränderungen an Muskelfasern (s. Tab. 1).

Tab. 1: Klassifizierung der Muskelfasertypen

| anatomisch                                                                                                                                                                                                                         | physiologisch                                                                                                         | biochemisch                                                                                                                                                              | histochemisch                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- rote/weiße Fasern</li><li>- dunkle/helle Fasern</li><li>- starke/geringe Granulation</li><li>- protoplasma-reiche/protoplasmaarme F.</li><li>- elektronenmikroskop. Unterschiede</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- schnelle/langsame Fasern</li><li>- schnell/langsam ermüdende Fasern</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- hohe/geringe respiratorische Aktivität</li><li>- hoher/geringer Anteil der Enzyme oder anderer chemischer Bestandteile</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- hoher/geringer Enzymgehalt</li><li>- Enzymmuster</li></ul> |

Während bis zur Einführung der histochemischen Techniken anatomische, physiologische und biochemische Merkmale zur Klassifizierung der Muskelfasertypen herangezogen wurden (siehe Tab. 1), konnte hierzu nun eine Vielzahl von Enzymreaktionen benutzt werden. Leider besteht keine eindeutige Korrelation zwischen den durch diese verschiedenen Nomenklatursysteme definierten Fasertypen. Hieraus erklärt sich die Vielzahl der weiterhin benutzten Systeme, an die Dubowitz (1973) folgende Forderungen stellte:

1. Das benutzte System sollte auf den jeweils untersuchten Parametern basieren.
2. Die verschiedenen Kategorien sollten leicht und eindeutig zu differenzieren sein.

### 3. Das System sollte in der Praxis anwendbar und somit nicht zu kompliziert sein.

Diesen Anforderungen entsprechen zum Beispiel Systeme, die auf der myofibrillären ATPase-Reaktion bei pH 9.4, der NHDH- oder der SDH-Reaktion beruhen. Hierbei hat die Standard-ATPase-Reaktion den Vorteil, daß in der Regel keine intermediären Fasertypen vorkommen. Außerdem können durch Präinkubation bei verschiedenen pH-Werten Untertypen der Typ-2-Faser dargestellt werden (Brook und Kaiser, 1970).

Die folgende Tabelle zeigt die unterschiedliche Reaktion der menschlichen Muskelfasern auf verschiedene Enzyme.

Tab. 2: Differenzierung der Muskelfasern (nach Dubowitz)

| Muskelfasertyp:                  | 1                                                                                   | 2A                                                                                  | 2B                                                                                  |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Routine ATPase<br>pH 9.4         |   |   |   |
| ATPase prae-<br>inkubiert pH 4.6 |  |  |  |
| ATPase prae-<br>inkubiert pH 4.3 |  |  |  |
| NADH - TR                        |  |  |  |
| SDH                              |  |  |  |

 = 0    
  = schwach    
  = intermediär    
  = stark

Mit der ATPase reagieren Typ-1-Fasern nur schwach, während Typ-2-Fasern stark reagieren und normalerweise keine intermediären Fasern auftreten. Bei Präinkubation bei pH 4.6 und 4.3 reagieren Typ-1-Fasern stark, während Typ 2-Fasern durch ihre unterschiedliche Reaktion in Typ 2A und 2B unterschieden werden können. Mit NADH-TR reagieren Typ-1-Fasern stark und Typ-2-Fasern schwach, wobei auftretende intermediäre Fasern dem Typ 2A zuzurechnen sind. Mit SDH werden gleiche Ergebnisse erzielt.

Außer der Unterscheidung von verschiedenen Fasertypen ermöglicht die histochemische Technik auch die Erkennung von spezifischen Veränderungen. Im Folgenden sei ein kurzer Überblick über die vorkommenden pathologischen Veränderungen in Muskelbiopsiepräparaten gegeben.

#### 1. Veränderungen der Fasergröße

Sie kommen sowohl aus physiologischen Gründen (Aktivitätshypertrophie bzw. Inaktivitätsatrophie), als auch als Folge pathologischer Vorgänge vor. Die Verteilung der Kaliberveränderungen kann dabei bereits erste Hinweise auf ihre Ursache geben: Während denervierte atrophische Fasern in Gruppen auftreten, bieten die vergrößerten und verkleinerten Fasern der myopathischen Muskulatur ein regelloses Bild.

Zur genauen Beurteilung eines Präparates ist die Anfertigung eines Histogramms der Faserdurchmesser un-

erläßlich. Die dabei gewonnenen Werte können mit denen von gesunden Personen gleichen Alters und Geschlechts verglichen werden. Mit Hilfe des Histogramms können auch schwer erkennbare Kaliberänderungen sicher festgestellt werden. So ergeben gleichartige Kaliberänderungen aller Fasern entsprechende Seitenverschiebungen der Verteilungskurve, während gleichzeitig vorkommende Atrophie und Hypertrophie zweigipflige Kurven ergeben. Durch histochemische Differenzierung der Fasertypen können typspezifische Veränderungen festgestellt werden. Eine vermehrte Variabilität des Faserdurchmessers, wie sie häufig bei myopathischen Erkrankungen gesehen wird, kann durchaus normale Durchschnittswerte ergeben, jedoch zeigt sich die Veränderung deutlich an der verbreiterten Kurve des Histogramms.

## 2. Veränderung der Faserverteilung

Diese können nur bei einer Gesamtbetrachtung des Biopsiepräparates erkannt werden. Wir unterscheiden die "small group atrophy", bei der kleine Gruppen atrophischer Fasern von normal großen Fasern umgeben sind und die charakteristischerweise bei Denervierungsvorgängen auftritt, von der "large group atrophy", bei der große Muskelsegmente atrophieren und die ebenfalls ein Zeichen für die Denervierung ist.

Bei entzündlichen Myopathien kommen fokale Atrophien an der Peripherie des Muskelfascikels vor - sog. peri-

fascikuläre Atrophie. Als mögliches Reinnervierungszeichen kann das sog. "type grouping" aufgefaßt werden, bei dem das normale mosaikartige Verteilungsbild der verschiedenen Fasertypen durch das Auftreten großer Gruppen gleichartiger Fasertypen ersetzt wird (Brooke und Engel, 1966; Morris und Raybould, 1971).

Die normale Verteilungsrate von Fasertyp 1 zu Fasertyp 2 beträgt ungefähr 1:2. Bei Unterteilung in Typ 1, Typ 2A und Typ 2B erhält jeder Typ ungefähr 1/3. Unter pathologischen Verhältnissen kann es zu einer Prädominanz eines Fasertyps kommen, hierbei weist eine Typ 1-Prädominanz auf ein myopathisches Geschehen hin, während Typ 2-Prädominanz mit Erkrankungen des Motoneurons verbunden ist.

Von einem Fasertypendefizit kann gesprochen werden, wenn ein Fasertyp weniger als 10% der Muskelfasern ausmacht.

### 3. Veränderungen der Sarkolemmkerne

Bereits oben wurde auf die Veränderungen an den Sarkolemmkernen hingewiesen. Eine Biopsie, bei der mehr als 3% der Fasern binnenständige Kerne aufweisen, kann als pathologisch angesehen werden (Greenfield, 1957).

### 4. Degenerations- und Regenerationszeichen

Auch hierüber wurde bereits im vorigen Abschnitt berichtet. Die Veränderungen sind bereits mit den üblichen Färbemethoden erkennbar, ebenso wie

## 5. Zelluläre Reaktionen,

die ebenfalls bereits beschrieben wurden. Im Gegensatz dazu sind die

## 6. Veränderungen an der zytochemischen Architektur der Muskelfasern

mit den Routinefärbemethoden nicht erkennbar, sondern erfordern histochemische Techniken:

### a) Targetfasern

wurden erstmals von Engel (1961) vollständig beschrieben. Sie stellen sich am besten mit den Reaktionen der oxydativen Enzyme wie NADH-TR oder der Standard-ATPase-Reaktion dar und kommen gewöhnlich bei Denervierungsprozessen vor. Man sieht im Allgemeinen an Querschnitten der Typ-1-Fasern eine zentrale ungefärbte Zone, umgeben von einer verstärkt angefärbten und einer normalen Zone. Hierdurch ergibt sich ein zielscheibenartiges Aussehen.

### b) Central Cores

wurden erstmals von Shy und Magee beschrieben (1956) und sind pathognomonisch für die Central-Core-Myopathie, jedoch kommen sie auch sporadisch vor und sind dann schwer von den Target-Fasern zu unterscheiden. Nach Neville und Brook (1971) treten sowohl strukturierte als auch unstrukturierte Cores auf. Erstere zeigen

sich bei Reaktionen mit oxydativen Enzymen als ungefärbte Zone in der Mitte des Muskelfaserquerschnittes, lassen sich jedoch mit der ATPase-Reaktion stärker als der übrige Faseranteil anfärben. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen ein Fehlen von Mitochondrien in diesem Bereich und die Myofibrillen behalten eine regelrechte Querstreifung. Im Gegensatz dazu zeigen die unstrukturierten Cores Verlust von Querstreifung und fehlende Anfärbung bei den meisten histochemischen Reaktionen einschließlich der ATPase.

c) "Moth-eaten" Fasern

sind ebenfalls nur mit histochemischen Methoden darstellbar. Während normalerweise das intermyofibrilläre Netzwerk ein geordnetes gleichförmiges Aussehen hat, treten vor allem bei Typ-1-Fasern wirbelartige Veränderungen auf. Damit verbunden ist oft eine fehlende Reaktion mit oxydativen Enzymen von Teilen der Muskelfaser, was ihr ein "mottenzerfressenes" Aussehen verleiht (Brooke und Engel, 1966). Zwar kommen derartige Fasern bei einer Anzahl verschiedener Erkrankungen vor, jedoch scheint ein Auftreten in größerer Anzahl auf ein myopathisches Geschehen hinzuweisen (Dubowitz, 1973).

d) Rod Bodies

sind mit Gomori-Trichrom-Färbung erkennbar, jedoch nicht mit den übrigen Färbemethoden und histochemischen Reaktionen. Shy et al. (1963) beschrieben diese

Strukturen erstmals bei der sog. Nemaline-Myopathie, jedoch wurden Rod Bodies auch bei anderen myopathischen Erkrankungen gefunden.

Zusammenfassend sollen hier nochmals die typischen Biopsiebefunde bei Muskeldystrophien aufgeführt werden:

a) Typ Duchenne

Typische pathologische Veränderungen bei der Muskeldystrophie Typ Duchenne sind Degeneration, Kaliberschwankungen der Muskelfasern, Proliferation des endo- und perimysialen Bindegewebes, Basophilie und Phagozytose. Mit der Standard-ATPase-Reaktion ist die Fasertypdifferenzierung oft nur schwer möglich, und Typ-1-Prädominanz in Verbindung mit einer relativen Verminderung der 2B-Fasern ist ein häufiges Merkmal. Binnenständige Kerne und Faserteilungen werden nach Dubowitz (1973) eher selten beobachtet, ebenso sind Veränderungen an der Muskelfaserarchitektur selten.

b) Typ Becker

Die Biopsiebefunde beim Typ Becker unterscheiden sich nur gering von denen des Typs Duchenne, können jedoch trotzdem die Diagnosestellung erleichtern. Typisch ist auch hier ein Anstieg der Kaliberschwankungen der Muskelfasern. Ein wesentlicher Unterschied

liegt im Vorhandensein von 2B-Fasern, die beim Typ Duchenne vermindert sind und in der leichteren Fasertypdifferenzierung mit der Routine-ATPase-Reaktion. Binnenständige Kerne und Faserteilungen scheinen häufiger zu sein.

c) Gliedergürtelform

Typisch erscheint eine erhebliche Zunahme der Faserdurchmesser, verbunden mit einer Neigung zu Faserteilungen. Typ-1-Prädominanz und Verminderung der 2B-Fasern sind häufige Befunde, ebenso wie das Vorhandensein von binnenständigen Kernen und von "Moth-eaten" Fasern.

d) Scapulo-humerale Form

Ebenso wie bei den anderen Dystrophieformen findet man erhebliche Kaliberschwankungen, jedoch ist bei dieser Form auch oft der mittlere Faserdurchmesser vergrößert. Veränderungen an den Kernen und Degenerationszeichen sind relativ selten. Auffällig ist dagegen ein Anstieg der Entzündungszeichen (Munsat et al., 1972), während Fibrose, Faserteilungen und Typ-1-Prädominanz normalerweise nicht vorkommen.

#### 4. Pathogenese

Verschiedene Hypothesen zur Pathogenese der progressiven Muskeldystrophie werden diskutiert. Während die vaskuläre Hypothese den primären Defekt in der Mikrozirkulation vermutet, geht die neurogene Hypothese von einem abnormalen neurotrophen Einfluß kranker ("sick") Motoneuronen aus. Die myogene Hypothese vermutet den primären Defekt in der Muskelfaser selbst und beinhaltet strukturelle Veränderungen (zum Beispiel Membrandefekte), Veränderungen in Enzymsystemen und Überproduktion von Bindegewebe.

##### Vaskuläre Hypothese:

Schon Meryon (1852) nahm als Ursache der Erkrankung eine Ernährungsstörung der Muskulatur an. Auch Kuré und Okinaka (1930) machten eine unzureichende Blutversorgung für die Degenerationerscheinungen verantwortlich. 1957 berichteten Demos und Ecoiffier über Arteriographiebefunde von Dystrophiepatienten. Sie fanden einen verminderten venösen Rückstrom und fehlende Kapillarfüllung in der Muskulatur. Wegen der Ähnlichkeit dieser Befunde mit peripheren arteriellen Erkrankungen wurde an 14 Myopathiepatienten eine unilaterale perifemorale Sympathektomie durchgeführt, die offenbar einen vorübergehenden Anstieg der Muskelkraft bewirkte (Demos, 1961). Bei Messungen der Zirkulationszeit an 79 Patienten mit verschiedenen Myopathien (53 Duchenne-Patienten) fand er die durchschnittliche

Zirkulationszeit normal, jedoch waren die Werte bei einigen Patienten entweder ungewöhnlich hoch oder bei anderen Patienten ungewöhnlich niedrig. Messungen bei 92 Müttern und 74 Vätern dieser Patienten zeigten nur bei einem Teil der Mütter eine signifikante Verkürzung der Zirkulationszeit (Demos, 1961). Er erklärte diese Befunde damit, daß bei myopathischen Erkrankungen eine chronische Anoxie dadurch entsteht, daß entweder durch Konstriktion der präkapillaren Sphinkteren ein verlangsamer kapilarer Durchfluß entsteht, oder in anderen Fällen durch Öffnung der arteriovenösen Shunts eine Verkürzung der Zirkulationszeit eintritt. Somit läge die Ursache der Muskeldystrophien in einer Erkrankung der Mikrozirkulation der Muskulatur.

Zu den frühesten und relativ konstanten histologischen Veränderungen im dystrophischen Muskel gehört das herdförmige Auftreten von nekrotischen Fasern (Pearson, 1962; Engel, 1967, Carpenter und Karpati, 1979). Die Muskelfasern in den einzelnen Herden befinden sich dabei alle annähernd im gleichen Degenerationsstadium. Hathaway et al. (1970) sahen ähnliche fokale Nekrosen nach künstlicher Mikroembolisation durch kleine Dextranpartikel im Muskel von Kaninchen. Sie vermuteten, daß die Ausdehnung dieser Nekroseherde annähernd dem Versorgungsgebiet einer terminalen Arteriole entspricht. Auch durch Aortenligatur bei Ratten und anschließende Injektion von Serotonin

entstehen ähnliche herdförmige Muskelnekrosen (Mendell et al., 1971). Die CPK-Werte im Serum solcher Tiere sind erhöht (Mendell et al., 1972). Murphy et al. (1973) stellten eine signifikant verminderte Serotoninaufnahme durch die Thrombozyten von Duchenne-Patienten fest. Mendell und Parker (1974) fanden nach Injektion von Serotonin in Kombination mit Imipramin ebenfalls herdförmige Muskelnekrosen. Da Imipramin die Aufnahme von biogenen Aminen in Thrombozyten blockiert, könnte auf diese Weise die bei den Duchenne-Patienten beobachtete Störung nachgeahmt werden.

Untersuchungen zur Überprüfung der vaskulären Hypothese können an drei verschiedenen Punkten ansetzen:

1. Ist der Typ Duchenne der progressiven Muskeldystrophie tatsächlich charakterisiert durch herdförmige Fasernekrosen, oder handelt es sich um regellose Degenerationsvorgänge an Einzelfasern?
2. Ist die Blutversorgung der Muskulatur tatsächlich vermindert?
3. Sind Strukturveränderungen an den Blutgefäßen feststellbar?

Verschiedene neuere Untersuchungen konnten die Beobachtungen von Pearson und Engel nicht bestätigen. So fanden O'Brien et al. (1974) eine regellose Verteilung der nekrotischen Muskelfasern in Biopsiepräparaten von Duchenne-Patienten. Bradley et al. (1975) fanden bei 42 Duchenne-

Patienten, daß 70% der nekrotischen Fasern einzeln und über den ganzen Muskel verteilt auftraten.

Untersuchungen über die Muskeldurchblutung ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Bei Anwendung verschiedener Untersuchungstechniken wurde die Muskeldurchblutung vermindert (Kapuścińska et al., 1970; Kunze und Berk, 1975), erhöht (Paulson et al., 1974) oder normal (Bradley, 1975; Emery und Schelling, 1965) gefunden. Leinonen et al. (1979) untersuchten die Durchblutung und die kapillare Diffusionskapazität bei acht Duchenne-Patienten und fünf Kontrollpersonen. Dabei war lediglich die Muskeldurchblutung der älteren Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Krankheit signifikant vermindert, während bei den leichteren Fällen kein Unterschied zur Kontrollgruppe feststellbar war. Die kapillare Diffusionskapazität unterschied sich ebenfalls nicht signifikant.

Struktur-anomalien in der Wand der kleinen Arterien und Arteriolen wurden nicht gefunden (Musch et al., 1975; Koehler, 1977). Jerusalem et al. (1974) fanden die durchschnittliche Kapillargröße erhöht, jedoch das von einer Kapillare versorgte Fasergebiet unverändert. Lediglich eine Verdoppelung der Basalmembran der Kapillarwand wurde elektronenmikroskopisch von etlichen Untersuchern gesehen (Jerusalem, 1974; Koehler, 1977; Musch 1975; Leinonen, 1979).

Munsat et al. (1977) sahen nach Injektion von Serotonin an Ratten die gleichen Veränderungen wie sie von Mendell und Parker (1974) beschrieben wurden auch ohne gleichzeitige Gabe von Impramin. Sie sahen weder herdförmige Faserdegeneration noch eine Zunahme von Bindegewebe oder gar fettigen Ersatz.

Ein zwingender Nachweis dafür, daß beim Menschen primär gefäßabhängige Vorgänge zum progredienten Zerfall der Muskulatur führen, konnte demnach bisher nicht erbracht werden.

## Neurogene Hypothese

Seit Duchenne (1868) die progressiven Muskeldystrophien als primäre Myopathien ohne neurale Beteiligung erkannt hatte, galt diese fehlende Beteiligung der Nerven am Krankheitsprozeß als Charakteristikum. 1960 konnten Buller et al. den Einfluß der Innervation auf die physiologischen Eigenschaften schneller und langsamer Muskeln zeigen. Die Erkenntnis, daß die biochemischen Charakteristika dieser unterschiedlichen Muskeltypen von den neuronalen Steuerungen abhängen, bildete die Grundlage für die neurale Hypothese. Diese geht davon aus, daß die Muskelveränderungen, die bei den verschiedenen Formen der progressiven Dystrophie gesehen werden, Folgen eines anomalen trophischen Einflusses der Motoneuronen sind. Weitere Hinweise auf eine mögliche neurale Genese der Muskeldystrophie gaben Untersuchungen an dystrophischen Mäusen (Conrad und Glaser, 1962; Harris und Wilson, 1971), die Beobachtung von Fibrillationspotentialen bei Duchenne-Patienten (Norris und Chatfield, 1955), die beobachtete Verminderung der durchschnittlichen Intelligenz bei Duchenne-Patienten (March und Munsat, 1974) und das Fehlen von morphologischen Veränderungen bei Muskelkulturen von Dystrophiepatienten (Bishop et al., 1971).

McComas und Mitarbeiter (1970, 1971 a-d) vermuteten dann als Erste eine neurogene Ursache der menschlichen Muskel-

dystrophie. Sie führten den Begriff des kranken ("Sick") Motoneurons ein. Kennzeichen dieses kranken Motoneurons sollte eine verminderte neuromuskuläre Übertragung und die Unfähigkeit sein, denervierte Muskelfasern neu zu innervieren. Mit einer neuen Methode bestimmten sie die Anzahl der motorischen Einheiten des Musculus extensor digitorum brevis durch Vergleich der Potentiale bei Stimulation einer einzelnen motorischen Einheit und des ganzen Muskels. Gleichzeitig ließ sich die Größe der motorischen Einheiten durch Vergleich der Amplituden bestimmen.

Bei Anwendung dieser Methode bei Patienten mit verschiedenen neuromuskulären und myogenen Erkrankungen (Myotonische-, Duchenne-, Gliedergürtel- und Facioscapulohumerale Dystrophie, Myosthenia gravis, spinale Muskelatrophie "Kugelberg-Welander", Erkrankungen des Motoneurons) fanden sie in allen Fällen eine Verminderung der motorischen Einheiten gegenüber der Kontrollgruppe (Sica et al., 1971; McComas et al., 1971 c,d). Die Größe der motorischen Einheiten war dabei weder bei der myotonischen Dystrophie, noch bei der Duchenne-Dystrophie vermindert. Aus dieser beobachteten verringerten Anzahl motorischer Einheiten bei gleichbleibender Größe schlossen sie auf die Unfähigkeit der überlebenden Motoneuronen zur Reinnervation der denervierten Muskelfasern. Bei den Gliedergürtel- und facioscapulohumeralen Dystrophien fanden sie außerdem vergrößerte motorische Einheiten. Dies interpretierten sie als Reinnervation von Nervenfasern, die ihre ursprüngliche Versorgung verloren hatten.

McComas Theorie rief einigen Widerspruch hervor und wurde in der Folge von verschiedenen Forschungsgruppen überprüft. Die Anzahl der Motoneurone im Lumbosacralmark verstorbenen Dystrophie-Patienten (Tomlinson et al., 1973, 1974; Irving et al., 1974) und auch bei Mäusen (Papapetropoulos und Bradley, 1972) wurde normal gefunden. Jerusalem et al. (1974) fanden zwar regelmäßig fokale Atrophien im postsynaptischen Bereich, hielten diese Veränderungen jedoch nicht für durch präsynaptische Schäden verursacht, da die Nervenendigungen, die diesen atrophischen postsynaptischen Gebieten gegenüberlagen unverändert erschienen.

Bei Anwendung einer modifizierten Methode zur Bestimmung der motorischen Einheiten wurde deren Zahl bei der Duchenne-, der Gliedergürtel- und bei der facioscapulohumeralen Form unverändert gefunden (Ballantyne und Hansen, 1974; Panayiotopoulos et al., 1974, 1976).

Bei der myotonischen Dystrophie ergab auch die modifizierte Methode eine Verminderung der Anzahl der motorischen Einheiten.

Versuche mit parabiotischer Reinnervation an dystrophischen Mäusen und normalen Säuglingsmäusen sprechen gegen einen neurogenen Ursprung dieser tierischen Muskeldystrophie (Law et al., 1976). Hierbei wurde der "schnelle" Nervus tibialis des einen Tieres mit dem langsamen M. soleus des

anderen Tieres gekreuzt. Auf diese Weise konnte zum Einen der "neurotrophe" Einfluß des "schnellen" Nerven auf den langsamen Muskel und andererseits der mögliche Einfluß dieses Nerven auf die Ausbildung einer Muskeldystrophie sichtbar gemacht werden. Es zeigte sich, daß der gekreuzte "schnelle" Nerv das zytochemische Muster des langsamen Muskels zu den Charakteristika eines schnellen Muskels hin verändern konnte, gleichgültig, ob es sich um Nerven von normalen oder dystrophischen Mäusen handelte. Andererseits konnten normale Nerven den dystrophischen Prozeß nicht verzögern und Nerven von dystrophischen Mäusen induzierten offenbar keine dystrophischen Veränderungen im gesunden Muskel.

Johnson und Montgomery (1976) sahen nach ähnlichen Versuchen an Hamstern ebenfalls keine Hinweise für eine neurale Ätiologie der entsprechenden tierischen Myopathie. Rowland wendet gegen die neurogene Theorie ein, daß McComas' Technik keine einzige Muskelerkrankung als myogen erscheinen läßt, sondern daß sogar die McArdel'sche Myopathie zur Neuropathie wird (Rowland, 1974, 1976).

Sica und McComas (1978) veröffentlichten weitere Untersuchungsergebnisse über die Anzahl der motorischen Einheiten, die maximale Reizantwort und die durchschnittlichen Potentiale der motorischen Einheiten. In dieser Studie untersuchten sie an 41 Duchenne-Patienten zwischen 3 und 23 Jahren nicht nur den M. extensor digitorum brevis, sondern in Anbetracht der vorhergehenden Kritik auch den M. soleus. Dabei zeigten diese beiden Muskeln mit zuneh-

mendem Lebensalter eine unterschiedliche Entwicklung ihres elektrophysiologischen Verhaltens, sowohl im Vergleich untereinander, als auch gegenüber der Kontrollgruppe. Während die maximale Reizantwort bei den jüngsten Patienten für beide untersuchte Muskeln auf 65% gegenüber der Kontrollgruppe vermindert war, zeigte sie mit zunehmendem Lebensalter beim M. extensor digitorum brevis nur eine leichte, nicht signifikante Verminderung, beim M. soleus jedoch fiel sie auf 38% des Ausgangswertes ab. Demgegenüber zeigte die Kontrollgruppe mit zunehmendem Alter einen Anstieg. Erwartungsgemäß veränderte sich die Anzahl der motorischen Einheiten in der Kontrollgruppe mit zunehmendem Lebensalter nicht. In der Patientengruppe zeigten beide dystrophischen Muskeln bereits bei den jüngsten Patienten eine Verringerung auf 57 (EDB) bzw. 40% (M. soleus). Die Verminderung mit zunehmendem Alter, insbesondere vor dem 12. Lebensjahr, war beim M. soleus deutlicher. In der Adoleszenz erschien die Anzahl der motorischen Einheiten weitgehend konstant. Ein Vergleich des durchschnittlichen Potentials einer motorischen Einheit mit der Anzahl der motorischen Einheiten zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe.

Aufgrund dieser erneuten Beobachtung einer Reduktion der motorischen Einheiten erscheint den Autoren weiterhin die Möglichkeit einer neurogenen Ursache der progressiven

Muskeldystrophie gegeben. Sie weisen außerdem auf Studien anderer Autoren hin, die ebenfalls auf einen neurogenen Einfluß deuten könnten. So wurde über einen Anstieg der Muskelfaserdichte innerhalb des Versorgungsgebietes einer einzelnen motorischen Einheit berichtet (Schwartz et al., 1977); Buchthal und Rosenfalck (1966) sahen ebenfalls Fibrillationspotentiale; Engel (1977) konnte Büschel ("clusters") von zum gleichen histochemischen Fasertyp gehörenden Muskelfasern zeigen und Dastur und Razzak (1973) berichteten über das Auftreten von gruppenförmiger Atrophie.

Sica und McComas (1978) diskutierten die Möglichkeit, daß Synapsen trotz fehlender Erregbarkeit dennoch durch chemische Überträgersubstanzen trophischen Einfluß auf die Muskelfasern haben könnten. Auf diese Weise erklären sie zum Einen das Fehlen von ultrastrukturellen Veränderungen und zum Anderen die geringen Denervierungszeichen an den Muskelfasern. Sie stellen die These auf, daß die neuralen Veränderungen bei der Duchenne-Dystrophie bedingt sind durch ein falsches induktives Signal, das, vom anomalen Mesoderm ausgehend, die pathologische Differenzierung des Ektoderms in krankes Nervengewebe bewirkt. Das Mesoderm selbst würde sich dann wegen des in ihm liegenden Fehlers zum dystrophischen Muskel weiterentwickeln.

Normalerweise nimmt der Einfluß des induktiven Prozesses,

d.h. die Einflußnahme eines Gewebes auf die weitere Differenzierung eines anderen, während der Embryonalentwicklung rasch ab. Jedoch besteht auch bei erwachsenen Tieren oder Menschen die Möglichkeit der Kontrolle des Metabolismus eines Gewebes durch ein anderes. Ein Beispiel hierfür ist der neurotrophe Effekt des Nerven auf den versorgten Muskel. Gesteuert wird dieser Effekt durch die Regulation der Genaktivität in den Kernen des beeinflussten Gewebes (Grampp et al., 1972).

## Myogene Hypothese

Die myogene Theorie geht davon aus, daß der eigentliche Fehler in der dystrophischen Muskulatur selbst begründet ist. Genetisch bedingte Fehler manifestieren sich als Fehler in der Proteinsynthese der Muskelzellen. Somit können folgende 3 Proteinkomponenten betroffen sein:

- Repressorproteine
- Enzyme
- Strukturproteine.

Bereits 1959 stellten Bourne und Golarz die These auf, daß die Duchenne-Dystrophie eine Erkrankung des Bindegewebes ist. Hierbei könnte der genetische Fehler in einem veränderten Repressorgen liegen. Ionasescu et al. (1971) stellten fest, daß die Polyribosomen dystrophischer Muskulatur 4 - 5 mal mehr Kollagen produzieren als diejenigen der Kontrollgruppe. Dieser Anstieg der Kollagensynthese wurde auch bei einem signifikanten Anteil von Konduktorinnen gefunden (Ionasescu et al., 1973). Wahrscheinlich dürfte jedoch diese Kollagenüberproduktion eine unspezifische Zellreaktion sein (Ionasescu, 1975).

Die Erhöhung der Serumaldolase bei der Duchenne-Dystrophie wurde von Sibley und Lehninger 1949 zufällig entdeckt.

In den folgenden Jahren wurde eine Reihe von Enzymen ebenfalls erhöht gefunden, sodaß auch diese Enzymveränderungen

keinen spezifischen Defekt darstellen dürften (Heyck und Laudahn, 1969; Munsat et al., 1973).

Die Untersuchung der myofibrillären Strukturproteine erbrachte ebenfalls keinen Hinweis auf den grundlegenden Defekt. So ergab die Untersuchung mit unterschiedlichen Techniken keine Abnormalitäten des Myoglobins (Rowland et al., 1968; Romero-Herrera et al., 1973), des Myosins (Penn et al., 1972), des Actomyosins (Furukawa et al., 1971; Samaha, 1973) oder des Tropomyosins (Furukawa et al., 1972; Samaha, 1972). Allerdings wurden die Komponenten I und C des Troponins vermindert gefunden, während der Anteil des Troponins T normal war. Auch die Myosin-ATPase, das entscheidende Enzym für die Bewegung der Filamente Actin und Myosin gegeneinander wurde mehrfach vermindert gefunden (Kar und Pearson, 1978).

Enzyme, die im Serum von Dystrophiepatienten erhöht gefunden werden, sind ausnahmslos solche des Sarkoplasmas, während membrangebundene Enzyme nicht im Serum erscheinen (Heyck und Laudahn, 1969). In den Fällen, in denen muskelspezifische Isoenzyme unterschieden werden können, sind lediglich die im Serum erhöht (Somer et al., 1973). Diese Befunde sind einerseits durch die auftretenden Muskelzellnekrosen gut erklärbar, andererseits ist das Fehlen kleiner Moleküle wie Karnitin (Di Mauro und Rowland, 1976) überraschend.

Eine Anzahl von Befunden weist auf einen Membrandefekt als frühe Erscheinung und möglicherweise grundlegenden Fehler bei der progressiven Muskeldystrophie hin.

Das Membransystem ist Teil des kontraktiven Apparates und besteht aus einem externen Anteil (Sarkolemm), der sich tief in die Muskelfaser hineinfaltet und dort das sogenannte T-(= transversotubuläres) System bildet und andererseits dem sarkoplasmatischen Retikulum, einem inneren Netzwerk von Röhren und Säckchen. Eine Depolarisation der motorischen Endplatte bewirkt eine fortgeleitete Strömung im T-System, diese löst eine Freigabe von Calciumionen aus den Säcken des sarkoplasmatischen Retikulums aus und die freigesetzten Calciumionen aktivieren die Myosin-ATPase, wodurch eine Kontraktion ausgelöst wird.

Das sarkoplasmatische Retikulum zeigte quantitativ eine Membranvermehrung und qualitativ eine verminderte Calciumaufnahme-fähigkeit trotz normaler Lipidmengen in den Membranen des Retikulums (Jerusalem, 1979).

Mokri und Engel (1975) beschrieben in einer Feinstrukturuntersuchung mittels Phasenkontrast- und Elektronenmikroskopie typische fokale Läsionen an nichtnekrotischen Muskelfasern von Duchenne-Patienten. Es handelte sich dabei um keilförmige Veränderungen mit an der Faseroberfläche liegender Basis. Oberhalb dieser Veränderungen fehlte die

Plasmamembran entweder völlig oder war unterbrochen, während die Basalmembran erhalten war. Die betroffenen Fasern zeigten im Querschnitt einen etwas vergrößerten Durchmesser, und im Längsschnitt sah man in der Umgebung dieser als Deltaläsionen bezeichneten Veränderungen hyperkontrahierte Sarkomere. Die Ultrastrukturuntersuchung der betroffenen Fasern ließ eine Reihe von Abnormalitäten erkennen: Rarefizierung der Myofibrillen und Verdünnung der Myofilamente, aufgequollene und degenerierte Mitochondrien, kleine Myeloidstrukturen und andere Hinweise für fokale Cytoplasmadegeneration. Durch Behandlung von frischen Muskelpräparaten mit peroxidasehaltiger Lösung konnten die Autoren nachweisen, daß die erhaltene Basalmembran keine wirksame Barriere gegen den Eintritt von Extrazellulärflüssigkeit darstellt.

Carpenter und Karpatri (1979) führten licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen mit dem Ziel durch, aufgrund der Reihenfolge der morphologischen Veränderungen Hinweise auf die eigentliche Ursache der Muskelzellnekrose zu bekommen. Sie berichteten ebenfalls über elektronenmikroskopisch erkennbare Veränderungen der Plasmamembran an Muskelfasern, die sonst keine Zeichen der Nekrose aufwiesen. Die Z-Scheiben und Mitochondrien waren unauffällig und die Sarkomere z.T. von normaler Ruhelänge, teilweise auch leicht hyperkontrahiert, meist jedoch etwas gedehnt. Außerdem war eine Erweiterung der Tubuli erkennbar.

Bei den Muskélzellen mit deutlicher Nekrose fehlte die Plasmamembran, während die Basalmembran erhalten blieb. Die Mitochondrien waren charakteristisch abgerundet und die Z-Scheiben fehlten. In einer Muskelzelle sah man im Längsschnitt ein nekrotisches Segment kontinuierlich in ein nichtnekrotisches Segment übergehen, ohne daß eine trennende Membran erkennbar war. In anderen Fällen teilte eine Membran die nekrotische Region ab.

An einzelnen Muskelfasern sah man unregelmäßige Membranstrecken an den Stellen, an denen die ursprüngliche Plasmamembran fehlte. Zwischen dieser tiefer gelegenen Membran und der fortbestehenden Basalmembran war ein Rand von Glycogengranula enthaltendem Cytoplasma. An anderen Stellen lagen elongierte zysternenartige Gebilde unterhalb des Membrandefektes. Alle Präparate enthielten Muskelfasern mit stellenweise gehobener oder verdoppelter Basalmembran. Teilweise wurden auch 3 oder 4 verschiedene Membranblätter gesehen. Die Autoren hielten dies für beginnende Reparationsvorgänge an der defekten Plasmamembran. Rezidivierende Verluste von Cytoplasma durch nur zeitweise bestehende Membrandefekte könnten den für die Duchenne-Form typischen Anstieg der Serum-CPK erklären, der bereits feststellbar ist, bevor deutliche Nekrosezeichen sichtbar werden.

In allen Biopsien sah man auch hyperkontrahierte Fasern. Längsschnitte zeigten normale Segmente, die gefolgt wurden von einem Segment mit leicht gestreckten Sarkomeren,

auf das wiederum ein hyperkontrahiertes Segment mit dicht zusammengedrängten Sarkomeren folgte. Im Anschluß an dieses hyperkontrahierte Segment fanden sich häufig vollständige Rupturen der Myofibrillen. Im Elektronenmikroskop sah man Plasmamembrandefekte an den rupturierten Segmenten. In den hyperkontrahierten Segmenten war die Membran intakt. Die Mitochondrien zeigten keine Nekrosezeichen und die Z-Scheiben waren vorhanden. Aufgrund ihrer Beobachtungen nahmen die Autoren an, daß der Verlust der Plasmamembran das erste Zeichen für die beginnende Nekrose ist. Nach einem kurzen Intervall folgen dann der Z-Scheibenverlust und die Veränderungen an den Mitochondrien. Phagozytose als sekundäre Reaktion auf die Nekrosevorgänge folgt sehr schnell, während sie im Gegensatz dazu bei experimenteller Ischämie erst nach einigen Stunden auftritt (Karpati et al., 1974).

Auch die pathologische Verteilung von Lectin-(Concanavalin-A-) Bindungsstellen kann als Hinweis für fokale Veränderungen am Sarkolemm angesehen werden. Da Lectin spezifisch  $\alpha$ -D-Mannose,  $\alpha$ -D-Glucose und  $\beta$ -D-Fructose bindet, kann diese Beobachtung auf Änderungen dieser Kohlenhydrate an der Außenseite der Membran hinweisen (Bonilla et al., 1980).

Auch Bradley et al. (1978) fanden Sarkolemmdefekte an Biopsiepräparaten von Duchenne-Patienten nach Färbung mit Procion-Gelb. Procion-Gelb ermöglicht die Identifi-

zierung von Membrandefekten, da es intakte Fasern nicht anfärbt. Die Autoren stellten fest, daß die Anzahl der gefärbten Fasern bei der Duchenne-Dystrophie nahezu viermal größer war als bei anderen neuromuskulären Erkrankungen, und daß sich diese Fasern über den ganzen Querschnitt einer Biospie verteilen, während sie in den anderen Fällen lediglich auf die oberflächlichen Schichten beschränkt waren.

Auch "freeze fracture" Untersuchungen an Skelettmuskeln von Duchenne-Patienten zeigten ungleichmäßige Verteilung und Verminderung von Teilchen auf beiden Seiten der Plasmamembran. Die "freeze fracture" Technik ermöglicht dem Untersucher die Erkennung und Quantifizierung kleinster Details der Membranultrastruktur (Schotland et al., 1977).

Die Beobachtung, daß die Anwendung von Schilddrüsenhormonen (Danowski, 1964 und 1969), Diäthylstilboestrol (Cohen, 1972), Lithiumcarbonat (Chazot et al., 1972), oder Prednison (Drachman et al., 1974) die Aktivität der CPK im Serum vermindert, ohne daß klinisch eine Besserung der Symptomatik erkennbar ist, kann ebenfalls als Hinweis für einen Membrandefekt gewertet werden.

Untersuchungen an isolierten sarkotubulären Membranen von Duchenne-Patienten ergaben Veränderungen der biologischen Funktionen und eine erhebliche Verminderung des Calciumtransports durch die Vesikel der sarkotubulären

Membranen (Sugita, 1967; Samaha et al., 1969; Takagi et al., 1973).

1974 untersuchten Mawatari et al. die Funktion der Adenylzyklase, eines Enzyms der Oberflächenmembran von Muskel- und anderen Zellen. An Homogenaten normaler Muskeln stellten sie eine Stimulation des Enzyms durch Epinephrin oder Natriumfluorid fest. Demgegenüber wurde bei Homogenaten von Duchenne-Muskulatur nur eine wesentlich geringere Aktivitätserhöhung gesehen. Diese Veränderung war auch bei der Facioscapulohumeralen Dystrophie, jedoch nicht bei anderen, mit Nekrosen einhergehenden Erkrankungen festzustellen. Um mögliche neurale Einflüsse auszuschließen, führten sie gleichartige Untersuchungen an Muskelzellkulturen durch (Mawatari et al., 1976). Dabei unterschieden sich die Kulturen der Duchenne-Patienten von der normalen Kontrollgruppe und von den Kulturen der Patienten mit anderen Erkrankungen in 3 Punkten:

1. Die basale Adenylcyclaseaktivität war signifikant höher.
2. Eine signifikante Stimulation durch Epinephrin oder Isoproterenol war nicht feststellbar.
3. Die Stimulierung durch Natriumfluorid war wesentlich geringer als in der Kontrollgruppe.

Die Autoren vermuten als Ursache dieses Verhaltens einen genetischen Defekt der Muskelzellmembran mit sekundärer Wirkung auf die Katecholaminrezeptoren oder die membran-gebundenen Enzyme.

Nachdem frühere Untersuchungen gezeigt hatten, daß die Spannung nach einer isolierten Muskelzuckung abnormal verlängert (McComas et al., 1968; Buchthal et al., 1971; Hofmann et al., 1973) und in der Amplitude erniedrigt ist (Botelho et al., 1960) untersuchten Wood et al. (1978) die Spannungserzeugung und Calciumregulation an einzelnen "gehäuteten" Muskelfasern von Duchenne-Patienten. Sie stellten fest, daß die  $P_o$ -Werte ( $P_o$  = sog. "intrinsic strength" = standardisiertes Maß für die Kraft des kontraktilen Materials bei maximaler calciumaktivierender Spannung im Verhältnis zum Faserquerschnitt) von allen Duchenne-Biopsien signifikant unter den durchschnittlichen  $P_o$ -Werten der Muskelfasern der Kontrollgruppe lagen. Die Ursache hierfür konnte nicht einer veränderten Calciumregulation oder verminderten Substratsensibilität der kontraktilen Proteine zugeschrieben werden, da diese normal waren. Die Autoren fanden ultrastrukturelle Veränderungen an den Myofilamenten, die möglicherweise die Fähigkeit des kontraktilen Systems zur Spannungsentwicklung beeinflussen. Außerdem fanden sie eine verminderte Calciumregulation durch das sarkoplasmatische Retikulum an solchen Muskelfasern von Duchenne-Patienten und Konduktorinnen, die normale Spannungen entwickelten. Sie schließen aus diesen Ergebnissen auf einen funktionellen Fehler im sarkoplasmatischen Retikulum, der die Verminderung der Fähigkeit zur Spannungsentwicklung an den kontraktilen Proteinen bedingt.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Erythrozyten von Patienten mit verschiedenen Dystrophieformen zeigten eindeutige Veränderungen der Oberfläche. Ähnliche Veränderungen waren auch in einem geringeren Prozentsatz an den Erythrozyten von Kundкторinnen zu sehen (Matheson und Howland, 1974). Die morphologischen Veränderungen waren ähnlich denen, die nach Inkubation mit Fettsäuren oder Lysophosphatiden beschrieben wurden (Brecher et al., 1973). Die Ursache für die Entstehung solcher, als "Echinozyten" bezeichneten, veränderten Erythrozyten könnte daher nach Meinung der Autoren in einer Veränderung der Lipidkomponente der Zellmembran liegen.

Während Matheson et al. (1976) in einer späteren Studie diese Ergebnisse nicht bestätigen konnten und keine Abnormalitäten an den Erythrozyten von Duchenne-Patienten fanden, sahen Grassi et al. (1978) einen signifikanten Anstieg der Echinozyten bei Patienten und Kundкторinnen.

Eine Reihe anderer Untersuchungen weist ebenfalls auf Membranveränderungen an Erythrozyten hin:

So wurde der Kationentransport (Probstfield et al., 1972) und das Lipidmuster (Kunze et al., 1973) an Erythrozytenmembranen verändert beschrieben. Zellelastimetrieuntersuchungen ergaben eine verminderte Deformierbarkeit von Erythrozytenmembranen (Percy et al., 1976). Auch die Anwendung der Elektronenspinresonanztechnik zeigte Veränderungen der Membran außerhalb der Polarregion von

Duchenne-Erythrozyten (Sato et al., 1978). Hull und Roses (1976) fanden eine deutliche Erhöhung des strophan-  
tinempfindlichen Natriumreflux, nicht jedoch des aktiven  
Kaliuminflux bei Erythrozyten von Myopathiepatienten.  
Szentistványi et al., (1980) maßen den calciumabhängigen  
Kaliumreflux an Erythrozyten von Duchenne-Patienten und  
stellten dabei eine signifikante Verminderung des Kalium-  
transportes gegenüber gesunden Kontrollpersonen fest.  
Auch Howland (1974) und Sha'afi et al. (1975) berichteten  
über Veränderungen des Natrium- und Kaliumfluxes. Alle  
diese Untersuchungen weisen auf einen genetischen Defekt  
der Erythrozytenmembran hin (Rowland, 1976), auch wenn  
keine Hämolyse und kein vermehrter Erythrozytenumsatz  
als Ausdruck einer verminderten Lebensdauer festzustellen  
sind (Adornato et al., 1977).

Verill et al. (1977) und Pickard et al., (1978) beobach-  
teten eine Verminderung des sog. "capping-Phänomens"  
an der Oberfläche der B-Lymphozyten von Patienten mit  
verschiedenen Dystrophietypen. Mit Hilfe der capping-  
Technik kann die Beweglichkeit der Membranproteine auf  
der Zelloberfläche untersucht werden. Diese Proteine,  
die normalerweise gleichmäßig über die Zelloberfläche  
verteilt und an Mikrotubuli verankert sind, können un-  
ter Einwirkung verschiedener Medikamente oder durch  
Temperaturveränderungen zunächst kleine, dann größere  
Aggregate bilden und schließlich als einziges zusammen-  
hängendes Aggregat auf der Zelloberfläche erscheinen.

Unter den gleichen Bedingungen durchgeführte Untersuchungen von Hauser et al. (1979) konnten allerdings die obengenannten Ergebnisse nicht bestätigen und zeigten ein normales Lymphozytencapping.

Die bisher gefundenen Veränderungen des Sarkolemms können in ihrer Auswirkung unterschiedlich beurteilt werden:

1. Primär funktionelle oder strukturelle Durchlässigkeit der Membran könnte zu einem vermehrten Calciumeinstrom führen. Über lokale Kontraktionen von Sarkomeren könnte es zu umschriebenen Nekrosen in der Nachbarschaft kommen. Die toxische Anhäufung von Calcium in Mitochondrien und sarkoplasmatischem Retikulum könnte die Energieproduktion stören, die Calciumausschleusung hemmen und zum Zelltod führen (Rowland, 1980). Eine Anreicherung von Calcium in den geschädigten Zellen geht tatsächlich den lichtmikroskopisch faßbaren Veränderungen voraus (Engel, 1977).
2. Die im Laufe des dystrophischen Prozesses eintretenden Veränderungen könnten Ausdruck einer Rückkehr des Muskels zu einem unreiferen Entwicklungszustand sein.

Gegenwärtig sprechen gewichtige Gründe für die Annahme eines Membrandefektes in der Pathogenese der progressiven Muskeldystrophie. Auch vaskuläre oder neurale Faktoren könnten eine modifizierende Rolle spielen, jedoch scheinen die Veränderungen des Plasmalemmes ein früher und entscheidender Faktor zu sein.

## 5. Behandlung

Eine kausale Therapie der progressiven Muskeldystrophie kann es wegen der noch unklaren Pathogenese der Krankheit derzeit nicht geben.

Versuche mit Nucleosid-Nucleotid-Gemischen (Laevadosin), Hormonen oder Vitaminen brachten keine überzeugenden Ergebnisse. Unter der Gabe von Nebennierenrindenhormonen und Oestrogenen kam es zwar in einem Teil der Fälle zur Senkung der Serumenzyme, jedoch sind auch hier die Langzeitergebnisse negativ. Mehrjährige Behandlung mit Wachstumshormonen zeigten keinen Erfolg (Mortier, 1981). Auch Versuche mit Penicillamin und Carnitin (Roelofs et al., 1979), Allopurinol (Mendell und Wiechers, 1979) und Orgetein, einer Superoxiddismutase, (Ringel et al., 1980) scheiterten.

Physikalische Therapie beeinflusst zwar nicht den eigentlichen degenerativen Prozeß, jedoch scheint ein Hinauszögern des Zeitpunktes des Eintritts der Gehunfähigkeit durchaus möglich. Vignos, Spencer und Archibald (1963) berichten über eine Verlängerung der durchschnittlichen Dauer der Gehfähigkeit nach Auftreten der ersten Symptome von 4.4 auf 8.7 Jahre. Ihr Rehabilitationsprogramm beruht auf einer möglichst frühen Diagnose mit entsprechend frühzeitiger Behandlung, sorgfältiger Überwachung des Patienten, Krankengymnastik mit Schwerpunkt auf der passiven Streckung der von Beugekontrakturen betroffenen Gelenke

und der Benutzung von Stützapparaten zur Erhaltung der Gehfähigkeit, wenn die Muskelkraft zum selbständigen Gehen nicht mehr ausreicht. Bestehende Kontrakturen der Hüfte, des Knies oder der Sprunggelenke müssen zum Erreichen einer funktionellen Position vor Anmessen des Stützapparates beseitigt werden. Durch die Einführung der subkutanen Tenotomie konnte die Dauer der postoperativen Immobilisation wesentlich verkürzt werden (Siegel, Miller und Ray, 1968).

Nach Dubowitz (1978) hat die Tenotomie nur im Zusammenhang mit der Anwendung von orthopädischen Stützapparaten Sinn und ist als isolierte Behandlungsmethode wertlos.

Durch die Einführung der leichteren und besser formbaren Kunststoffstützen an Stelle der bisher benutzten Metallstützen in den Gehapparaten, konnte die Mobilisierung weiter verbessert werden (Siegel, 1977).

Da mit dem Eintritt der Gehunfähigkeit die Gefahr der Ausbildung von Kontrakturen und Deformitäten erheblich ansteigt, liegt das Ziel der Behandlung der progressiven Muskeldystrophie im Hinauszögern dieses Zeitpunktes.

Hierzu ist neben der oben beschriebenen Krankengymnastik und orthopädischen Therapie auch die Motivierung, Anleitung und Führung der Patienten und deren Eltern von erheblicher Bedeutung. Die Komplexität der krankheitsbedingten Probleme macht eine Zusammenarbeit von behandelndem Arzt, Orthopäden, Krankengymnasten und Psychologen mit der

Schule, den Eltern und nicht zuletzt dem Patienten selbst wünschenswert und notwendig (Siegel, 1978).

Nach Eintritt der Gehunfähigkeit besteht die erhöhte Gefahr der Ausbildung von Skoliosen und Kontrakturen. Es muß deshalb besonderes Augenmerk auf die richtige Haltung des Patienten und die richtige Einstellung des Rollstuhles gelegt werden. Stützkorsetts zur Verhinderung des Zusammenbruchs der Rumpfstatik können notwendig sein.

Mit der zunehmenden Muskelschwäche und dem Auftreten von Skoliosen wird die Lungenfunktion vermindert. Diese verminderte respiratorische Kapazität, zusammen mit pulmonalen Infekten, ist die Haupttodesursache bei Patienten mit progressiver Muskeldystrophie Typ Duchenne. Vignos (1977) konnte zeigen, daß keine Abhängigkeit zwischen dem Alter der Patienten und der Klinikaufnahme wegen pulmonaler Infektionen besteht. Es war jedoch eine deutliche Korrelation zwischen Klinikaufenthalt und Funktionsgrad der Patienten festzustellen. Alle Todesfälle waren Patienten der Funktionsklasse 9 (Patienten im Rollstuhl oder bettlägrig). Insgesamt war eine deutliche Häufung der pulmonalen Infektion vom Zeitpunkt des Verlustes der selbständigen Gehfähigkeit festzustellen. Vignos fordert deshalb von diesem Zeitpunkt an prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung von Infektionen. Da die Muskelschwäche in diesem Stadium bereits weit fortgeschritten ist, sollte die Familie über entsprechende Techniken, wie

Lagerungsdrainage und pharyngeales Absaugen informiert werden. Schwerere Infektionen erfordern die Behandlung in einer Klinik durch geübtes Personal. Gezielte antibiotische Behandlung, ergänzt durch Inhalation, Atemgymnastik, Lagerungsdrainage, endotracheales Absaugen und Perkussion des Thorax, machen eine erfolgreiche Behandlung der Mehrzahl der Patienten möglich.

## 6. Genetik

Unter den erblichen Myopathien ist der Typ Duchenne die häufigste Form und hat gleichzeitig die schlechteste Prognose. Bei einer Häufigkeit von einem Fall auf 4.000 männliche lebende Neugeborene handelt es sich um die zweihäufigste Erbkrankheit im Kindesalter mit progredientem malignem Verlauf (Moser et al., 1971). Aus diesen Gründen und wegen der fehlenden kausalen Therapiemöglichkeiten ergibt sich die Notwendigkeit einer möglichst umfassenden genetischen Beratung der betroffenen Familien.

Da der Erbgang x-chromosomal rezessiv ist, erfolgt die Übertragung über weibliche heterozygote Genträgerinnen (Konduktorinnen), deren Söhne durchschnittlich zu 50% erkrankt und deren Töchter in durchschnittlich 50% der Fälle wiederum Konduktorinnen sind.

Die Ausmerzungsrate ist hoch, da die Kranken niemals zur Fortpflanzung kommen. Thompson (1978) berichtet allerdings über den Fall eines an der Duchenne-Form erkrankten Patienten, der einen gesunden Sohn und eine Tochter zeugte. Von den Neumutationen fallen ein Drittel, nämlich die im männlichen Geschlecht, in der gleichen Generation wieder aus. Die anderen zwei Drittel werden an die folgende Generation weitergegeben. Sie gehen zur Hälfte auf Töchter und zur Hälfte auf Söhne über. Somit fällt in der 2. Generation die Hälfte jener  $2/3$  aus. Am Ende der 2. Generation ist also im Durchschnitt nur noch ein Drittel der Mutanten

vorhanden (Becker, 1955). Wenn also pro Generation ein Drittel des Genbestandes in der Bevölkerung eliminiert wird, muß, bei der relativ großen Häufigkeit der Erkrankung, diesem Genverlust auf der anderen Seite eine entsprechende Rate von neuen Mutationen gegenüberstehen (Moser, 1977). Auch Davie und Emery (1978) kamen nach Anwendung verschiedener Methoden zu einer Mutationsrate von etwa einem Drittel. Diese Annahme wird dadurch indirekt unterstützt, daß in der überwiegenden Zahl der Fälle die Krankheit isoliert auftritt. Bei einem Teil dieser isolierten Fälle wird es sich um Neumutationen beim Patienten selbst handeln, bei einem anderen Teil dagegen kann die Mutation bei der Mutter oder noch mehr Generationen zurückliegen.

Aus dem oben Gesagten ergibt sich die große Bedeutung der Untersuchung weiblicher Patientenangehöriger auf den heterozygoten Genotyp. Für die genetische Beratung sowohl bei familiärem als auch bei isoliertem Auftreten der Krankheit sind Heterozygotentests eine unerläßliche Grundlage.

Die bei den Patienten und Konduktorinnen beobachteten biochemischen und histologischen Veränderungen werden als sekundäre Auswirkungen des bisher unbekannten primären genetischen Defektes interpretiert. Die Ausprägung dieser Veränderungen bei den Konduktorinnen hängt von speziellen genetischen Regulationsmechanismen ab. Nach der sogenannten Lyon-Hypothese bleibt bei weiblichen Individuen in jeder somatischen Zelle nur ein X-Chromosom genetisch aktiv,

während das andere zum Barr-Körperchen kondensiert.

Beim Menschen ereignet sich dieser Inaktivierungsprozeß erstmals etwa um den 14. Embryonaltag und trifft wahllos entweder das vom Vater oder das von der Mutter ererbte X-Chromosom (Lyon, 1962). Bei Konduktorinnen findet sich daher im betroffenen Organ ein Mosaik aus gesunden und pathologischen Zellen. Haben diese Zellen eine unterschiedliche "biologische Wertigkeit", so kann mit der Zeit ein Zelltyp selektiert werden. Histologisch läßt sich ein solches Mosaik in der Skelettmuskulatur von Konduktorinnen nachweisen, indem einzelne myopathische Fasern inmitten normalen Muskelgewebes gefunden werden. Mit der Zeit werden die pathologischen Fasern eliminiert. Der Ausprägungsgrad dieser Veränderungen schwankt sehr stark. Es besteht also eine hohe Wahrscheinlichkeit dafür, daß der Erfassungsgrad für Konduktorinnen durch entsprechende Tests, die auf solchen sekundären Auswirkungen des primären genetischen Defekts beruhen, desto größer ist, je früher der Test durchgeführt werden kann.

Wegen der hohen Mutationsrate muß die Mutter eines erkrankten Kindes nicht notwendigerweise eine Konduktorin sein, da die Mutation beim Sohn erfolgt sein kann. Man teilt deshalb die Konduktorinnen in folgende drei Gruppen ein:

#### 1. Sichere Konduktorinnen (definite carriers):

Mütter mit einem kranken Sohn und krankem Bruder oder Onkel mütterlicherseits oder Neffen (Sohn einer Schwester).

2. Wahrscheinliche Konduktorinnen (probable carriers):

Mütter mit mehr als einem erkrankten Sohn. Diese Gruppe kann in der Praxis der Gruppe 1 zugerechnet werden.

3. Mögliche Konduktorinnen (possible carriers):

Mütter mit nur einem kranken Sohn oder Frauen oder Mädchen mit erkrankten Brüdern, Neffen, Onkeln oder Vettern mütterlicherseits.

Die gebräuchlichste Methode zur Konduktorinnenerfassung ist die Bestimmung der CPK-Aktivität im Blutserum. Mit dieser Methode, die erstmals von Ebashi et al. (1959) und Dreyfus et al. (1960) beschrieben wurde, beträgt die Erfassungsrates der sicheren Konduktorinnen etwa 70% (Dubowitz, 1975). Moser (1977) weist darauf hin, daß die Identifikationsraten bei Frauen unter 25 Jahren rund 95% betragen. In einer Langzeitstudie konnte gezeigt werden, daß zunächst erhöhte CPK-Werte im weiteren Verlauf in den Normbereich zurückkehren können. Während 1961 14 von 19 Frauen (5 sichere und 14 mögliche Konduktorinnen) als Heterozygoten identifiziert werden konnten, zeigten 1965 nur noch 12 und 1974 nur noch 6 Frauen erhöhte CPK-Werte (Moser und Vogt, 1974). Es kann als erwiesen gelten, daß die Heterozygotenerfassung bei weiblichen Angehörigen von Dystrophie-Patienten in jungen Jahren wesentlich sicherer ist als später. Wegen der Normalisierungstendenz der CPK beim Übergang vom Jugendlichen- zum Erwachsenenalter kann eine Identifizierung erwachsener Frauen mit normaler CPK

als Konduktorinnen auch über den Umweg des Nachweises erhöhter Werte bei einer oder mehrerer ihrer Töchter möglich sein.

Wegen der Schwankungen der Serum-CPK empfehlen sich mindestens drei unabhängige Bestimmungen an verschiedenen Tagen. Perry und Fraser (1973) fanden in einer Studie mit wiederholten CPK-Bestimmungen an 10 sicheren Konduktorinnen, daß bei allen 10 Probanden mindestens einmal ein normaler Wert bestimmt wurde. Auch McCormick und Allen (1976) bestätigen, daß Mehrfachbestimmungen die Genauigkeit der Methode erhöhen.

Die Beobachtung von Takahashi et al. (1975), daß die Serum-CPK-Aktivität vier Stunden nach der Gabe von Prednisolon bei Dystrophiepatienten im Gegensatz zu Patienten mit anderen Muskelerkrankungen signifikant ansteigt, wurde von Sen und Das (1978) auch für Konduktorinnen bestätigt. Sie stellten fest, daß bei 50% der sicheren und bei 19% der möglichen Konduktorinnen ebenfalls ein Anstieg der CPK nach Gabe von Hydrocortison erfolgte. Keine Veränderung wurde bei gesunden Verwandten gefunden. Damit wäre eine Verbesserung der Erfassungsrate von Konduktorinnen mit grenzwertiger CPK-Aktivität möglich.

Bei der Suche nach weiteren Möglichkeiten, die Konduktorinnerfassungsraten zu verbessern, wurde in den letzten Jahren eine große Anzahl zum Teil widersprüchlicher Ergebnisse veröffentlicht.

Alberts und Samaha (1974) verglichen die CPK- und die Pyrovatkinasewerte von 26 sicheren und möglichen Konduktorinnen und erhielten dabei für die Pyrovatkinase dreifach bessere Ergebnisse. Der Annahme, daß damit die PK-Bestimmung der CPK-Bestimmung weitaus überlegen wäre, widersprachen die Ergebnisse von Seay et al. (1978), die für beide Enzyme vergleichbare Werte erhielten.

Ähnlich widersprüchliche Ergebnisse ergaben sich bei der Untersuchung des Isoenzym 5 der Laktatdehydrogenase auf seine Brauchbarkeit für die Konduktorinnenerfassung. Während Roses et al. (1977) die LDH-5-Bestimmung als der CPK-Bestimmung gleichwertig fanden und durch die Kombination dieser beiden Enzymbestimmungen mit zusätzlichen Verwandtenuntersuchungen 28 von 30 Müttern als wahrscheinliche Konduktorinnen identifizierten, fanden Somer et al. (1980) nur bei 2 von 36 möglichen oder sicheren Konduktorinnen erhöhte LDH-5-Werte im Serum. Auch in anderen Untersuchungen konnte kein Anstieg der LDH-5 im Konduktorinnenserum festgestellt werden (Hooshmand et al., 1969; Hausmanowa-Petrusewicz, 1977; Burt und Emery, 1979).

Emery (1969) fand bei EKG-Untersuchungen, daß die algebraische Summe von  $|R - S|$  in  $V_1$  bei Konduktorinnen des Duchenne-Typs signifikant größer ist als bei normalen Frauen vergleichbaren Alters. Während Jellet und Mitarbeiter (1974) dies nicht bestätigen konnten, fanden Lane et al. (1980) ebenfalls signifikant größere Werte. Eine Korrelation

zwischen diesen Werten und den CPK-Werten im Serum bestand nicht.

Roses et al. (1977) prüften manuell die Muskelkraft von sechs sicheren, drei wahrscheinlichen und 16 möglichen Konduktorinnen nach der Methode von Daniels (1974). Mit dieser Methode ließ sich eine Verminderung der Muskelkraft des Iliopsoas in 19, der vorderen Halsflexoren in 17, des mittleren Deltoideus in 15, des vorderen Deltoideus in 12, des Gastrocnemius in 12 und des Sternocleidomastoideus in 11 Fällen feststellen. In der Kontrollgruppe fanden sich nur vereinzelt Muskelschwächen. Ein Unterschied zwischen sicheren und möglichen Konduktorinnen war nicht erkennbar.

Oepkes und van Weerden (1979) maßen die Relaxationszeit des M. adductor pollicis bei zwei Stimulationen/Sekunde an sieben Konduktorinnen und 11 normalen Frauen. Die  $T_{1/2}^R$  (= Zeit bis zur halben Relaxation) verminderte sich in den ersten 20 - 30 Sekunden und blieb dann konstant. Die proportionale Verminderung von  $T_{1/2}^R$  war bei den Konduktorinnen signifikant größer als bei der Kontrollgruppe.

Ionasescu et al. (1971, 1973) untersuchten die Mischung von Aminosäuren in Polyribosomen aus biopsierten Muskeln und zeigten eine signifikante Erhöhung der Proteinsynthese bei allen 11 sicheren Konduktorinnen (von denen nur 6 erhöhte CPK-Werte aufwiesen), bei 8 von 10 Müttern von einem erkrankten Sohn (6 Fälle mit erhöhter CPK) und bei 23 von

42 Schwestern von isolierten Fällen (CPK-Erhöhung bei 12). Für den Routinegebrauch ist diese Methode jedoch zu aufwendig.

Untersuchungsergebnisse von Nagai et al. (1969), die die biologische Halbwertszeit von Rubidium bei Duchenne-Konduktorinnen gegenüber Normalpersonen vermindert fanden, konnten von Bradley et al. (1971) und von Hiditch et al. (1973) nicht bestätigt werden.

Obwohl die große Mehrzahl der Heterozygoten keine Symptome zeigt, lassen sich unregelmäßige pathologische Veränderungen in der Muskulatur sicherer Konduktorinnen nachweisen. Sie treten fokal auf und haben myopathischen Charakter. Eine Beziehung zwischen diesen Veränderungen und der CPK-Erhöhung besteht nicht (Dubowitz, 1963; Emery, 1963 und 1965).

Valli et al. (1976) berichteten über eine Erfassungsrate von 81% durch Anwendung der quantitativen EMG-Technik bei sechs sicheren, fünf wahrscheinlichen und zehn möglichen Konduktorinnen. Dabei führten sie Messungen am M. deltoideus, M. biceps brachii und am M. vastus medialis durch. Sie wiesen darauf hin, daß bei Beschränkung der Messung auf nur einen Muskel die Erfassungsrate auf etwa die Hälfte reduziert worden wäre. Ein Nachteil der Methode ist der relativ hohe Zeitaufwand von ca 2 1/2 Stunden pro Untersuchung.

1978 berichteten Pickard et al. über eine Verminderung

des sogenannten Capping-Phänomens an Lymphozyten von Patienten mit verschiedenen Formen der progressiven Muskeldystrophie und bei heterozygoten Überträgerinnen der Duchenne-Form. Es wurden 25 Mütter von Duchenne-Patienten untersucht. Von diesen hatten neun erhöhte CPK-Werte und vermindertes Lymphozytencapping. Bei den restlichen 16 Müttern mit normalen CPK-Werten war in 9 Fällen eine Verminderung des Capping-Phänomens festzustellen, während die restlichen sieben normale Werte zeigten. Während ähnliche Ergebnisse auch von Verill et al. (1977), Bader (1979) und von Ho et al. (1980) berichtet wurden, konnten verschiedene andere Autoren keine Unterschiede zwischen Patienten, Konduktorinnen und Kontrollpersonen finden (Hauser et al., 1979; Sands und Harries, 1979; Sybert et al., 1979; Stern et al., 1979). Ursache dieser unterschiedlichen Ergebnisse könnten die verschiedenen angewandten Techniken sein (Pickard et al. 1979; Ho, 1980).

Die meisten Fälle von progressiver Muskeldystrophie treten isoliert auf, wobei nur bei einem Teil eine X-chromosomale Mutation in einer mütterlichen Eizelle angenommen werden darf. Aus diesem Grund ist die genetische Beratung gerade bei den Familien mit nur einem Patienten besonders wichtig. Zunächst sollte jedoch die Diagnose durch Bestimmung der CPK im Serum, durch eine Muskelbiopsie und ein EMG abgesichert werden. Andere differentialdiagnostisch in Frage kommende Erkrankungen müssen soweit wie möglich ausgeschlossen werden. Hierzu ist die Muskelbiopsie mit ein-

gehender histochemischer und elektronenmikroskopischer Untersuchung der einzig sichere Weg (Dubowitz, 1975 und 1976).

Die Schätzung von Erbrisiken ergeben sich aus Wahrscheinlichkeitsrechnungen, die für jede Familienkonstellation individuell durchgeführt werden müssen. Diese Risiken sind umso höher, je kleiner die Anzahl gesunder Brüder des Patienten beziehungsweise dessen Mutter ist.

Murphy (1969) stellte ausführlich die Abhängigkeit der Heterozygotenrisiken von der quantitativen und qualitativen Information über die klinischen oder biochemischen Phänotypen dar. Mit Hilfe eines von Heuch und Li (1972) beschriebenen Computerprogramms lassen sich Risikoberechnungen für die einzelnen Familienmitglieder rasch und einfach ausführen.

Die Wichtigkeit der Heterozygotentests bei möglichst vielen weiblichen Angehörigen von Muskeldystrophiepatienten geht aus dem bisher gesagten deutlich hervor. Die Indikation ist sowohl bei familiärem als auch bei isoliertem Auftreten des Leidens gegeben. Aufgrund der Beobachtung, daß sich anfangs erhöhte CPK-Werte bei sicheren Konduktorinnen im Laufe des Lebens normalisieren können, empfiehlt sich eine Bestimmung schon im frühen Kindesalter. Andererseits kann aus der Tatsache, daß eine oder mehrere Töchter einer möglichen Konduktorin mit normaler CPK ihrerseits erhöhte CPK-Werte aufweisen, auf den Heterozygotenstatus der Mutter geschlossen werden. Ergänzende Untersuchungsmöglichkeiten

zum Nachweis des Heterozygotenstatus wurden oben beschrieben.

In vielen Veröffentlichungen wird darauf hingewiesen, daß sich eine genetische Beratung nicht nur auf die Mitteilung eines Erbrisikos beschränken darf, sondern daß die Aufgabe des Erbberaters in einer umfassenden und vielschichtigen Information des Ratsuchenden besteht. Diese Information sollte neben dem Erbrisiko auch die Erbmechanismen, die zu erwartende Belastung der Familie und auch die präventiven Möglichkeiten beinhalten. Diese bestehen neben der Antikonzeption in der pränatalen Diagnostik, wobei bis heute leider nur die fötale Geschlechtsbestimmung bei identifizierten Konduktorinnen möglich ist.

In der Literatur wird über unterschiedliche Erfolge der Erbberatung berichtet. Während einerseits ein starker Einfluß auf die Familienplanung beobachtet wird (Das und Sen, 1979; Zellweger und Antonick, 1975), wird andererseits auch über Desinteresse und Verweigerung der Beratung berichtet (Gardner-Medwin, 1976; Drummond, 1979).

Aufgrund ihrer Arbeiten an völlig unterschiedlichen Methoden der Konduktorinnenerfassung vermuten verschiedene Autoren, daß die Mutationsrate beim Typ Duchenne wesentlich niedriger liegt als allgemein vermutet wird (Roses et al., 1977 a - c; Pickard, 1978). Pickard und Mitarbeiter erklären das überraschende Ergebnis, daß von 30 möglichen Konduktorinnen in ihrem Untersuchungsgut nur vier Neumutationen darstellen, damit, daß die Mutationsrate im männlichen

Geschlechter 5.5 mal höher liegt als im weiblichen.

Sollte diese Hypothese der ungleichmäßigen Mutationsraten zutreffen, würde dies die Wirksamkeit eines Screening-Programms entscheidend erhöhen.

## 7. Präklinische Diagnostik und Neugeborenencreening

Obwohl bisher keine kausale Therapie der progressiven Muskeldystrophie möglich ist, forderten Zellweger und Antonik (1975) ein Screening-Programm für alle männlichen Neugeborenen. Sie begründen dies einerseits mit der Möglichkeit der frühzeitigen genetischen Beratung und damit der Verhinderung weiterer Fälle in der betroffenen Familie und andererseits mit der dann rechtzeitig einsetzenden unterstützenden Therapie. Die Möglichkeit der Durchführung eines routinemäßigen Suchtests wurde durch die Entwicklung eines neuen einfachen Kreatinkinasetests eröffnet (Beckmann et al., 1974 a+b). Das Prinzip des Tests beruht auf der Reaktivierung der schnell abfallenden CPK-Aktivität, wobei aus den Substraten ADP und Kreatin-Phosphat die Produkte Kreatin und ATP entstehen. Mit einer sogenannten Indikatorreaktion wird das gebildete ATP anschließend im gleichen Medium nachgewiesen. Dies geschieht mit Hilfe von Luziferin und Luziferase, wobei in vitro bläuliches Licht entsteht, das mit Hilfe eines Emissionsfotometers gemessen werden kann. Je mehr ATP gebildet wurde, desto intensiver ist das Licht. Ein bis zwei Tropfen Kapillarblut sind für den Test ausreichend. Sie werden auf ein spezielles Filterpapier gebracht und in getrocknetem Zustand eingeschickt. Die Proben können bis zu 4 Wochen lang gelagert werden. Der Test ergibt positive Ergebnisse bei allen mit Muskelläsionen verbundenen Erkrankungen.

Somit können mit diesem Test nicht nur präklinische Fälle des Typs Duchenne oder Becker erkannt werden, sondern er ist auch brauchbar zur Erkennung von Konduktorinnen dieser beiden Typen und kann auch auf Erkrankungen der anderen Formen der progressiven Muskeldystrophie, auf entzündliche Muskelerkrankungen und auf maligne Hyperpyrexie hinweisen (Beckmann, 1977).

Wie auch bei anderen Screeningstests müssen positive Fälle durch ergänzende Untersuchungen verifiziert werden. Bei der Erprobung dieses Tests an 16.520 Neugeborenen in Südwestdeutschland wurden 5 präklinische Fälle von progressiver Muskeldystrophie gefunden. Ergänzende Untersuchungen an diesen fünf Patienten bestätigten die Diagnose. Untersuchungen der Mütter und Geschwister zeigten, daß drei der Mütter und zwei Schwestern Konduktorinnen waren. Zwei dieser Mütter haben einen weiteren älteren, an progressiver Muskeldystrophie erkrankten Sohn, wußten jedoch nicht, daß sie Erbmerkmalsträger waren (Beckmann et al., 1976). Beckmann (1977) gibt eine Rate von 0.3% falsch positiver Ergebnisse an. Eine Angabe über falsch negative Ergebnisse war zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht möglich.

Zur Verminderung des Risikos falsch positiver Ergebnisse ist eine sorgfältige Untersuchung der Normbereiche und des Einflusses perinataler Faktoren auf die CPK-Werte notwendig. Gilboa und Swanson (1976) wiesen auf die stark erhöhten CPK-Werte bei normalen Neugeborenen in

den ersten Lebenstagen hin. Im Gegensatz zu anderen Autoren (Rudolph und Gross, 1966; Bodensteiner und Zellweger, 1971) konnten sie keine Beziehung zwischen Geburtstraumen, Geburtsmethode und CPK-Wert nachweisen. Wegen der erheblichen Schwankungen der CPK-Werte lehnen sie ein Screening während der frühen Neugeborenenperiode ab.

Drummond (1979) untersuchte nach der Methode von Zellweger und Antoni (1975) die CPK-Werte von 101 Neugeborenen (53 weibliche und 48 männliche) am ersten und vierten Lebenstag. Er fand ebenfalls zum Teil erheblich erhöhte Werte in den ersten 24 Stunden, konnte jedoch zeigen, daß innerhalb der ersten vier Lebenstage auch Werte, die das 30- bis 40-fache der Erwachsenenorm betrug, bis unterhalb der dreifachen Erwachsenenorm abfielen.

Bei der anschließenden Screeninguntersuchung von 10.000 männlichen Neugeborenen wurden zwei Fälle vom Typ Duchenne und ein Fall vom Typ Becker gefunden.

Weder am ersten noch am vierten Lebenstag war ein signifikanter Unterschied zwischen den CPK-Werten der männlichen und weiblichen Neugeborenen festzustellen. Die CPK-Werte waren signifikant höher bei Zangengeburt, verglichen mit normalen vaginalen Entbindungen und bei Notfallschnittentbindungen, verglichen mit elektiven Kaiserschnittgeburten. Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen diesen und normalen Vaginalentbindungen.

Aufgrund dieser Ergebnisse hält der Autor die Mitbenutzung

der Blutproben für den Phenylketonurie-Screeningtest, die am vierten Lebenstag abgenommen werden, für brauchbar für den Muskeldystrophie-Screeningtest.

Der Wert eines Muskeldystrophie-Screenings ist umstritten. Während nach den Beobachtungen von Zellweger und Antonik (1975), Beckmann et al. (1976) und Das und Sen (1979) bei den Eltern ein erhebliches Interesse an rascher Aufklärung und Beratung besteht, konnte dies von Drummond (1979) nicht bestätigt werden. Auch die von den deutschen Autoren angenommenen Vorteile des Screenings, nämlich die Reduzierung der Krankheitshäufigkeit durch genetische Beratung nach Ermittlung von Konduktorinnen mit Hilfe der Screening-Untersuchung und daraus folgend die Verhinderung der Geburt eines weiteren kranken Kindes, wird von den angelsächsischen Autoren bezweifelt (Dubowitz, 1976; Gardner-Medwin, 1976; Roses et al., 1977).

Bei konsequenter Durchführung eines Screeningprogrammes für männliche und weibliche Neugeborene, wodurch sowohl erkrankte Knaben, als auch Konduktorinnen ermittelt werden könnten, würde nach Beckmann et al. (1978) nach entsprechender genetischer Beratung die Zahl der erkrankten Neugeborenen in Westdeutschland von 125 auf etwa 40 pro Jahr vermindert werden können.

Die Möglichkeit einer pränatalen Diagnose besteht bisher nicht. Schwangere Konduktorinnen können deshalb lediglich eine Geschlechtsbestimmung aus dem Fruchtwasser nach Amniocentese mit anschließender Interruptio im Fall eines männlichen Fötus durchführen lassen.

Emery (1977) untersuchte an dreizehn männlichen Risiko-Foeten die Kreatinkinasewerte im Serum, Muskel und Fruchtwasser. Außerdem wurden Biopsien des M. quadriceps femoris histologisch untersucht.

Dabei waren die Kreatinkinasewerte in Fruchtwasser und Muskel in allen Fällen im Normbereich, während die Werte im Serum auch in der Kontrollgruppe erhebliche Schwankungen zwischen 120 und 7350 IU zeigten. In der Risikogruppe war lediglich ein Fall, der mit 9.140 IU einen noch höheren Wert aufwies. Bei den Muskelbiopsien fand sich kein Fall von Muskelfasernekrose, Phagozytose oder Vermehrung von Fett- oder Bindegewebe; in 6 Fällen war der mittlere Faserdurchmesser außerhalb des Normbereichs, in 5 Fällen sah man vermehrte Kaliberschwankungen, in 2 Fällen fanden sich vermehrt hyalinisierte Muskelfasern und die mittlere Größe des Zellkerns war in 4 Fällen vermehrt.

Auch die Untersuchungen von Golbus et al. (1979) an 24 Risikofeten zeigten, daß eine Bestimmung der Serum-CPK im fetalen Blut zur sicheren Diagnosestellung nicht ausreicht. In zwei Fällen wurde trotz zum Teil mehrfach normal gefundener CPK-Werte ein krankes Kind geboren. In einem weiteren Fall ergab die Muskeluntersuchung nach Abbruch der Schwangerschaft auf Wunsch der Eltern dystrophisches Muskelgewebe, obwohl auch hier intrauterin normale CPK-Werte im fetalen Serum bestimmt worden waren.

Eine Bestimmung der CPK erscheint demnach - im Gegensatz zur präklinischen Diagnostik - für die pränatale Diagnostik als nicht verwertbar.

## C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

### 1) Patienten

Anhand von Beobachtungen an 46 Patienten, die in den Jahren 1963 - 1973 ambulant oder stationär in der Kinderklinik der Universität München im Dr. von Hauner'schen Kinderspital wegen des Verdachts auf progressive Muskeldystrophie untersucht wurden, werden Anamnese, Klinik und Krankheitsverlauf beschrieben. Dabei stehen 43 männliche 3 weiblichen Patienten gegenüber. Bei der Erstuntersuchung wurden folgende Diagnosen gestellt:

- 31 Fälle vom Typ Duchenne,
- 3 Fälle vom Typ Becker,
- 3 Fälle vom Gliedergürteltyp,
- 2 Fälle von congenitalen Myopathien,
- 5 Fälle waren nicht sicher einzuordnen,
- 2 präklinische Fälle.

Von 28 Patienten beziehungsweise deren Eltern wurde ein Fragebogen zum weiteren Krankheitsverlauf ausgefüllt und zurückgesandt. Hierbei handelt es sich um

- 15 Fälle vom Typ Duchenne,
- 3 Fälle vom Typ Becker,
- 3 Fälle vom Gliedergürteltyp,
- 2 Fälle von congenitalen Myopathien,
- 4 unklare Fälle,
- 1 präklinischer Fall.

8 von diesen 28 Patienten unterzogen sich einer Nachuntersuchung in Form einer klinischen Muskelfunktionsprüfung. Hierbei handelte es sich um

- 4 Fälle vom Typ Duchenne,
- 2 Fälle vom Typ Becker,
- 2 Fälle vom Gliedergürteltyp.

Außerdem wurde bei 5 Müttern und 1 Bruder eines Patienten eine gleichartige Muskelfunktionsprüfung durchgeführt.

## 2) Untersuchungsmethode

Mittels eines Auswertungsbogens (Abb. 1) wurden zunächst die in den Krankengeschichten der Patienten vorhandenen Daten gesichtet. Es wurde in drei Abteilungen gegliedert:

- A: Anamnese
- B: erhobene Befunde
- C: Behandlung und Verlauf.

Die Anamnese wurde aufgeschlüsselt in die allgemeine Vorgeschichte (Geburt, Kinderkrankheiten, sonstige Erkrankungen, Operationen, Unfälle) und die Familienanamnese (Muskeldystrophien, insbesondere in der mütterlichen Verwandtschaft, Geschwistererkrankungen).

Folgende Befunde wurden ausgewertet:

Der klinische Befund (Lokalisation der Muskelschwäche, Gehfähigkeit, Fähigkeit zum Aufstehen aus der Rückenlage, Pseudohypertrophien, Deformitäten, Kontrakturen,

Reflexstatus, Gesichtsbeteiligung), das Alter bei Auftreten der ersten Symptome, eventuell vorkommender Muskelschmerz, wenn möglich Angaben über Intelligenz des Patienten. Außerdem wurden, soweit vorhanden, die EKG-, EMG-, EEG- und Muskelbiopsiebefunde vermerkt und die relevanten Laborwerte (CPK, CK-MB, LDH, SGOT, SGPT) festgehalten.

Neben der Behandlung und der eventuellen Komplikationen wurden die Ergebnisse späterer Nachuntersuchungen vermerkt.

Zur Ergänzung möglicher Lücken in der Anamnese und um Auskunft über den weiteren Krankheitsverlauf zu erhalten, wurde der in Abb. 2 und 3 wiedergegebene Fragebogen an 46 Eltern von Patienten verschickt, die im Untersuchungszeitraum wegen Verdacht auf Muskeldystrophie im Dr. von Hauner'schen Kinderspital untersucht worden waren.

Gliederung des Fragebogens:

- A. Allgemeine Entwicklung des Kindes
- B. Angaben zur Krankheit
- C. Erkrankungen die den Krankheitsverlauf beeinflussen
- D. Familienanamnese.

Zu A: Hier wurde der Zeitpunkt leicht erinnerlicher körperlicher und intellektueller Entwicklungsdaten erfragt (Aufrechtes Sitzen, Krabbeln, freies Stehen,

Gehen ohne Hilfe, Sprechen).

Zu B: Gefragt wurde nach klinischen Auffälligkeiten (Art des Ganges, Fähigkeit zu schnellem Lauf, Treppensteigen, Neigung zu Stürzen, Fähigkeit, normal aufzustehen, Ermüdung bei Anstrengungen, Pseudohypertrophien, Muskelschmerzen, Lokalisation der Muskelschwäche) und nach dem weiteren Verlauf (Zeitpunkt der Gehunfähigkeit, geistige Entwicklung, allgemeiner Gesundheitszustand bzw. Zeitpunkt des Todes und Todesursache).

Zu C: Im Hinblick auf eine mögliche Beeinflussung des Krankheitsverlaufs wurde nach Allgemeinerkrankungen, Operationen und Knochenbrüchen gefragt.

#### Nachuntersuchungen

Zur Klärung der Lokalisation und des Grades der Muskelschwäche wurde eine Nachuntersuchung in Form einer manuellen Muskelfunktionsprüfung durchgeführt. Entsprechend der von Daniels und Worthingham (1974) beschriebenen Methode wurden die in Abb. 4 aufgeführten Muskeln und Muskelgruppen manuell getestet.

Die Bewertung der Muskelkraft basierte auf drei Faktoren:

1. Dem Widerstand, der vom Untersucher manuell einem kontrahierenden Muskel bzw. einer Muskelgruppe gegeben werden kann;
2. Der Fähigkeit des Muskels oder einer Muskelgruppe,

einen Körperabschnitt bis zum vollen Bewegungsausmaß zu bewegen (entweder gegen die Schwerkraft oder unter Wegnahme der Schwere);

3. Vorhandensein oder Fehlen einer Kontraktion im Muskel oder in der Muskelgruppe (Muskelzuckung bzw. keine Kontraktion).

Hieraus ergab sich folgende 6-gradige Bewertung der Muskelkraft:

- 0 - keine Kontraktion
- 1 - Muskelzuckung, keine Bewegung
- 2 - "schwach", voller Bewegungsweg unter Wegnahme der Schwere
- 3 - "ausreichend", voller Bewegungsweg gegen die Schwere
- 4 - "gut", voller Bewegungsweg gegen Schwere und etwas Widerstand
- 5 - "normal", voller Bewegungsweg gegen Schwere und maximalen Widerstand.

Die Reihenfolge der Prüfung der einzelnen Muskelgruppen wurde bestimmt durch die Lagerung der zu testenden Personen. So wurden zunächst die in Rückenlage durchzuführenden Prüfungen vorgenommen, anschließend die in Seiten- und Bauchlage und schließlich die im Sitzen und im Stehen. Abweichungen von dieser Reihenfolge konnten, durch Funktionseinschränkungen bedingt, vorkommen.

Sonstige Befunde wie Pseudohypertrophien, Kontrakturen, Zungenvergrößerung, Auffälligkeiten des Ganges bzw. Gehunfähigkeit und Intelligenz wurden in freier Form festgehalten. Es wurden außerdem folgende Serumenzyme bestimmt: SGOT, SGPT, CPK, CK-MB, LDH.

Abb. 1: Auswertungsbogen für die Erfassung der Krankengeschichte.

Pat.-Nr.                      Geb.Datum:

Diagnose :

Stationärer Aufenthalt:

A) Anamnese:

|                     |                            |
|---------------------|----------------------------|
| Geburt              | Unfälle                    |
| Kinderkrankheiten   | Familienanamnese           |
| sonst. Erkrankungen | Geschwister (gesund/krank) |
| Operationen         | Grund der Klinikeinweisung |

B) Erhobene Befunde:

Klinischer Befund bei Aufnahme:

- Muskelstatus (mit Lokalisation der Muskelschwäche)
- Gehfähigkeit
- Aufstehen aus Rückenlage
- Pseudohypertrophie (Wade, Zunge)
- Deformitäten/Kontrakturen (Lordose, Skoliose, Spitzfuß, Pes Cavus)
- Reflexe
- Gesichtsbeteiligung (Lidschluß, Pfeifen, Kauen, Schlucken)

Alter bei Auftreten der ersten Symptome

Art der Symptome

Muskelschmerz

Intelligenz (Schule?)

EKG (algebr. Summe  $|R - S|$  in  $V_1$ )

EKG

EEG

Muskelbiopsie

Laborwerte (CPK, CK-MB, LDH, OT, PT)

C) Behandlung und Verlauf

Abb. 2: Elternfragebogen I. Teil.

Pat.-Nr.

Geb.Datum:

Datum:

A) Allgemeine Entwicklung des Kindes:

In welchem Alter

- saß das Kind ohne Unterstützung aufrecht?
- krabbelte es?
- konnte es frei stehen?
- konnte es ohne Hilfe gehen?
- sprach es sinnvolle Sätze?

B) Krankheit: (Bitte alle Angaben mit dem zugehörigen Alter)

Was war die erste Auffälligkeit, die Sie beobachteten?  
(Bitte möglichst genaue Beschreibung mit Alter!)

Beobachteten Sie Auffälligkeiten beim Gehen?  
In welchem Alter?

Ging das Kind häufig nur auf den Zehen?

Konnte es normal schnell laufen?  
Bis zu welchem Alter?

Konnte es normal Treppen steigen?

Fiel es auffällig oft hin?

Konnte es nach einem Sturz selbständig aufstehen?

Wenn ja, konnte es normal aufstehen?

Was fiel Ihnen an der Art des Aufstehens auf?

Fiel Ihnen ein auffällig frühes Ermüden bei  
Anstrengungen auf?

Bemerkten Sie eine Vergrößerung oder Verkleinerung  
(bitte unterstreichen) bestimmter Muskeln?

Wo?                      Alter?

Klagte das Kind über Muskelschmerzen?

Nahm die Muskelschwäche zu?  
langsam / schnell / mit Unterbrechung?

In welchem Alter war das Kind nicht mehr gehfähig?

Bestand vor oder zu diesem Zeitpunkt eine Erkrankung  
mit Bettlägrigkeit?

welche?

Abb. 3: Elternfragebogen II. Teil.

Bemerkten Sie eine Schwäche in

- |                |        |
|----------------|--------|
| - den Armen?   | Alter: |
| - den Beinen?  | Alter: |
| - Gesicht?     | Alter: |
| - Nacken/Hals? | Alter: |
| - Rücken?      | Alter: |

War die Zunge auffällig (z.B. vergrößert)?

Hatte das Kind Schwierigkeiten beim Kauen oder Schlucken?

Gewichtsentwicklung:

Zunahme oder Abnahme?

Hat das Kind je geschielt oder doppelt gesehen?

War die geistige Entwicklung des Kindes normal?

In welchem Alter wurde die Diagnose erstmals gestellt?

Durch wen?

Welche Schule besucht(e) das Kind?

Bis zu welcher Klasse?

Wie ist der allgemeine Gesundheitszustand?

Haben Sie je ein Zittern der Hände oder ein Muskelzucken bemerkt?

C) Vorerkrankungen:

Bitte, geben Sie die Kinder- und sonstigen Krankheiten mit entsprechendem Alter an:

Bisherige Operationen?

Alter?

Bisherige Knochenbrüche?

Alter?

Beeinflusste eine der vorgenannten Krankheiten die Muskelschwäche?

D) Familiengeschichte:

Bestehen ähnliche Symptome bei Verwandten?

Welche Krankheitszeichen?

Verwandschaftsgrad (z.B. Onkel mütterlicherseits)?

Abb. 4: Untersuchungsbogen für die Nachuntersuchung.

Pat.-Nr.

Geb.Datum:

Diagnose:

Wertung  
links

Funktion/Muskel(-gruppe)

Wertung  
rechts

Muskelfunktionsprüfung:

Halsbeugung: M. sternocleidomastoideus mit  
M. longus colli und M. longus capitis

Rumpfbeugung: M. rectus abdominis

seitliches Heben des Beckens: M. quadratus lumborum

Abduktion und Aufwärtsdrehen der Scapula:  
M. serratus anterior

Horizontale Circumduction der Schulter:  
M. pectoralis major

Ellenbogenstreckung: M. triceps

Hüftabduktion: M. gluteus medius

Hüftstreckung: M. gluteus maximus mit M. semitendinosus,  
M. semimembranosus,  
M. biceps femoris (caput longum)

Kniebeugung: M. biceps femoris, M. semitendinosus,  
M. semimembranosus

Rückenstreckung: M. longissimus dorsi

Senkung und Adduktion der Scapula:  
M. trapezius (untere Fasern)

Elevation der Scapula:  
M. trapezius (obere Fasern) und  
M. levator scapulae

Dorsalflexion des Fußes: M. tibialis anterior

Abduktion der Schulter: M. deltoideus

Ellenbogenbeugung: M. biceps brachii, M. brachialis

Hüftbeugung: M. iliopsoas

Kniestreckung: M. quadriceps

Plantarflexion des Fußes: M. gastrocnemius, M. soleus

Klinische Zeichen der DMP:

Laborwerte:

SGOT:

SGPT:

CPK :

CK-MB:

LDH :



### 3) Ergebnisse

Tabelle 3 zeigt die Einteilung der untersuchten Patienten. Die Diagnosestellung erfolgt aufgrund der anamnestischen und klinischen Daten, die der Krankengeschichte zu entnehmen waren, teilweise ergänzt durch die zusätzlichen Verlaufsangaben aus dem Elternfragebogen. In vielen Fällen war die Einordnung aufgrund der vorhandenen Daten leicht, andererseits gab es auch Fälle, die differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiteten und schließlich mußte in 5 Fällen auf eine Einordnung verzichtet werden.

#### Typ Duchenne:

31 männliche Patienten wurden dem Typ Duchenne zugerechnet. Diese Diagnose ergab sich aus den typischen klinischen Symptomen mit frühem Erkrankungsalter und rascher Progredienz, den stark erhöhten Serumenzymen und den Muskelbiopsiebefunden. Bei nahezu einem Drittel (10 Patienten) der Fälle ließen sich Hinweise für eine Vererbung der Krankheit finden, wobei als Hinweis das Auftreten von männlichen Erkrankten in der mütterlichen Linie (4 Fälle) oder ebenfalls erkrankte Brüder (6 Fälle) gewertet wurden. Mit 67% stellte dieser Typ erwartungsgemäß den Hauptanteil des Krankengutes.

#### Typ Becker:

3 Fälle (Nr. 5,6,23) wurden dem Typ Becker zugerechnet. Alle Fälle zeigten eine ausgesprochen langsame Progredienz

bei gleichzeitig vorhandenen typischen Dystrophiebefunden. Im Fall Nr. 6 fand sich außerdem ein Onkel mütterlicherseits mit ebenfalls sehr langsam fortschreitender Muskeldystrophie.

#### Gliedergürteltyp:

3 Fälle (Nr. 2,3,14) wurden dem Gliedergürteltyp zugerechnet. Die Pat. Nr. 2 und 3 waren Geschwister. Die Zuordnung erfolgte wegen des offenbar autosomalen Erbgangs bei den Fällen 2 und 3 (Patient Nr. 2 ist weiblich), wegen der im Fall Nr. 14 fehlenden Serumenzymerhöhung, bei gleichzeitig in allen Fällen auffallend verzögerter Progression.

#### Congenitale Myopathie:

Im gesamten Krankengut fanden sich lediglich 2 congenitale Myopathien (Nr. 24,27). Mit Hilfe der Muskelbiopsie konnte die Erkrankung des Patienten Nr. 27 als centronukleäre (= myotubuläre) Myopathie erkannt werden, während die Erkrankung der Patientin Nr. 24 trotz Biopsie nicht klassifizierbar war.

#### Präklinische Fälle:

Bei den beiden präklinischen Fällen (Nr. 17,36) handelte es sich einmal (Nr. 17) um den Bruder eines bereits erkrankten Duchenne-Patienten (Nr. 1), der ebenfalls erheblich erhöhte Serumenzymwerte aufwies. Im anderen Fall (Nr. 36) war keine familiäre Belastung festzustellen,

jedoch wies auch dieser Patient stark erhöhte Serumenzyme auf.

#### Unklare Fälle:

Bei den restlichen 4 männlichen (Nr. 16,19,20,43) und einem weiblichen Patienten (Nr. 11) war eine genaue diagnostische Einordnung aufgrund der vorhandenen Daten nicht möglich.

#### Erkrankungsalter:

Tabelle 3 zeigt deutlich, daß das Erkrankungsalter in der großen Mehrzahl der Fälle zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr liegt. Unter Erkrankungsalter ist das Alter zu verstehen, in dem die Eltern erstmals Symptome der Krankheit bemerkten. Es handelt sich somit um eine Angabe, die entscheidend von den individuellen Fähigkeiten der Eltern abhängt. Auch der Zeitpunkt der Befragung der Eltern spielt eine Rolle. So unterschieden sich teilweise die Angaben zum Erkrankungsalter, die in den Befragungsbogen gemacht wurden, wesentlich von denen, die den Krankengeschichten entnommen waren.

#### Lokalisation:

Aus Tabelle 3 geht außerdem deutlich die primäre Lokalisation der Muskelschwäche im Beckengürtelbereich in nahezu allen Fällen hervor. In 2 Fällen (Nr. 13,21) gaben die Eltern an, daß die Schwäche primär im Schultergürtelbereich aufgetreten sei, und in einem Fall (Nr. 1) betraf

die Schwäche angeblich die gesamte Muskulatur gleichmäßig. Auch bei einem Fall des Typs Becker (Nr. 23) begann die Schwäche angeblich ohne erkennbaren Schwerpunkt.

#### Verlauf:

In Abbildung 5 ist der Krankheitsverlauf anhand der "Meilensteine" Erkrankungsalter, Rollstuhlalter und Sterbealter bzw. Alter bei letzter Untersuchung graphisch dargestellt, soweit dies mit den vorhandenen Daten möglich war. Neben dem Typ Duchenne handelt es sich um folgende Erkrankungen:

|                                                       |                 |
|-------------------------------------------------------|-----------------|
| Typ Becker:                                           | Nr. 5, 6, 23    |
| Gliedergürteltyp:                                     | Nr. 2, 3, 14    |
| congenitale Myopathien:                               | Nr. 24, 27      |
| Nicht ausreichend sicher einzuordnen waren die Fälle: | Nr. 19, 20, 43. |

Kein wesentlicher Unterschied war beim Erkrankungsalter zwischen den drei Dystrophieformen festzustellen.

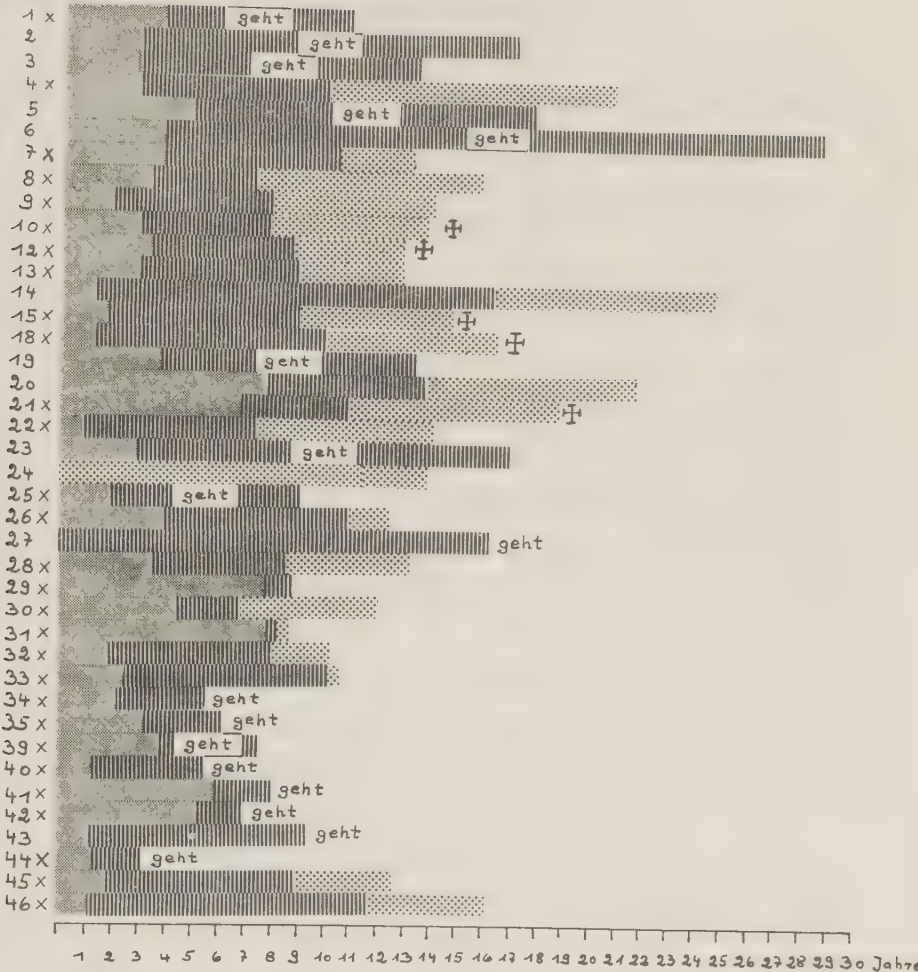
Abbildung 5 zeigt deutlich den gutartigen Verlauf beim Typ Becker und beim Gliedergürteltyp.

Tabelle 4 zeigt die Durchschnittswerte für das Untersuchungsalter, Erkrankungsalter, Rollstuhlalter und Sterbealter.

Tab. 4: Durchschnittsalter.

|               | Untersuchungsalter | Erkrankungsalter | Rollstuhlalter | Todesalter |
|---------------|--------------------|------------------|----------------|------------|
| Duchenne      | 6,6                | 3,6              | 9,3            | 15,6       |
| Becker        | 12,5               | 4                | -              | -          |
| Gliedergürtel | 8,4                | 2,5              | -              | -          |

Fall Nr.



symptomfrei



nach Eintreten erster Symptome



nach Verlust der Gehfähigkeit

x = Typ Duchenne

Abb. 5: Krankheitsverlauf.

Tab. 5: Klinische Symptomatik bei Erstuntersuchung der Patienten mit Muskelkrankheiten.

|                                                       | Duchenne<br>n = 29                                   | Becker<br>n = 2 | Glieder-<br>gürtel<br>n = 3 | congen.M.<br>n = 2 | unklar<br>n = 5 | prae-<br>klinisch<br>n = 2 |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------|-----------------|----------------------------|
| Lokalisation:<br>a) Beckeng.<br>b) Schulterg.         | 26 $\hat{=}$ 90%<br>16 $\hat{=}$ 55%                 | 2<br>1          | 3<br>-                      | 1<br>1             | 4<br>2          | 1<br>-                     |
| Atrophie<br>a) gesamt<br>b) Schulterg.<br>c) Beckeng. | 1 $\hat{=}$ 4%<br>7 $\hat{=}$ 24%<br>7 $\hat{=}$ 24% | -<br>-<br>1     | -<br>3<br>2                 | 1<br>-<br>1        | -<br>1<br>1     | -<br>-<br>-                |
| Gnomenwaden                                           | 26 $\hat{=}$ 90%                                     | 2               | 3                           | -                  | 2               | 1                          |
| Watschelgang                                          | 14 $\hat{=}$ 48%                                     | 1               | 1                           | 1                  | 3               | 1                          |
| Treppensteigen<br>unmöglich od.<br>erschwert          | 13 $\hat{=}$ 45%                                     | 1               | 1                           | 1                  | 2               | -                          |
| Aufrichten aus<br>Rückenlage er-<br>schwert           | 22 $\hat{=}$ 76%                                     | 1               | 2                           | 1                  | 2               | -                          |
| Lendenlordose                                         | 20 $\hat{=}$ 69%                                     | 2               | 1                           | 1                  | 3               | 1                          |
| Scapulae alatae                                       | 6 $\hat{=}$ 21%                                      | 1               | 2                           | -                  | 2               | -                          |
| Skoliosen                                             | 2 $\hat{=}$ 7%                                       | -               | -                           | -                  | 1               | -                          |
| Spitzfüße                                             | 9 $\hat{=}$ 31%                                      | 1               | 1                           | -                  | 1               | -                          |
| Gesichtsbetei-<br>ligung                              | 6 $\hat{=}$ 21%                                      | -               | -                           | -                  | -               | -                          |
| Zungenhyper-<br>trophie                               | -                                                    | -               | -                           | -                  | 1               | -                          |
| Schmerz                                               | 2 $\hat{=}$ 7%                                       | 1               | -                           | -                  | -               | 1                          |
| Intelligenzmin-<br>derung                             | 10 $\hat{=}$ 35%                                     | -               | 1                           | -                  | 1               | -                          |
| EEG gesamt                                            | 5                                                    | 1               | 1                           | 1                  | -               | 1                          |
| EEG path.                                             | 2                                                    | -               | 1                           | 1                  | -               | -                          |
| Reflexminderung                                       | 23 $\hat{=}$ 79%                                     | 1               | 1                           | 2                  | 2               | 2                          |

Symptomatik bei Erstuntersuchung:

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die klinische Symptomatik zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Bei 26 (= 90%) der Duchenne-Fälle wurden Gnomengewaden gesehen, Dreiviertel der Patienten war das Aufrichten aus der Rückenlage erschwert oder unmöglich, und bei 20 Patienten (= 69%) sah man eine Hyperlordose der Lendenwirbelsäule. Ebenfalls häufig wurde ein Watschelgang (14 Patienten = 48%) und erschwertes Treppensteigen (13 Patienten = 45%) beobachtet. Spitzfüße (9 Patienten = 31%), Scapulae alatae (6 Patienten = 21%), Skoliosen und Schmerzen in der Muskulatur (je 2 Patienten = 7%) wurden demgegenüber seltener verzeichnet. Bei 23 (= 73%) der Duchenne-Fälle waren die peripheren Muskelreflexe vermindert bis teilweise oder ganz erloschen. Bei 10 (= 35%) wurde allgemein eine Minderung der Intelligenz verzeichnet. Die Bewertung beruhte teilweise auf Intelligenztests, in den meisten Fällen jedoch auf dem subjektiven Eindruck des Untersuchers. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wurde die Muskelschwäche in 26 Fällen (= 90%) im Beckengürtelbereich, jedoch immerhin in 16 Fällen (= 55%) auch im Bereich des Schultergürtels lokalisiert. Atrophien der Muskulatur fanden sich im Schulter- und Beckengürtelbereich in 7 Fällen (= 24%).

Tab. 6: Erste Symptome der Muskelkrankheiten.

| erste Symptome:             | Duchenne<br>n = 20 | Becker<br>n = 3 | Glieder-<br>gürtel<br>n = 3 | congen.F.<br>n = 2 | unklar<br>n = 4 | prae-<br>klinisch<br>n = 1 |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------|-----------------|----------------------------|
| rasches Ermüden             | 4                  | -               | 1                           | -                  | -               | -                          |
| häufige Stürze              | 5                  | -               | 2                           | -                  | -               | -                          |
| allg. Verlang-<br>samung    | -                  | -               | 3                           | -                  | -               | -                          |
| auffälliger<br>Gang         | 5                  | 1               | -                           | -                  | 2               | 1                          |
| Gnomenwaden                 | 2                  | 1               | -                           | -                  | -               | 1                          |
| Aufstehen er-<br>schwert    | 3                  | -               | -                           | -                  | -               | -                          |
| Treppensteigen<br>erschwert | 6                  | -               | -                           | -                  | -               | -                          |
| verzögerte Ent-<br>wicklung | 3                  | -               | -                           | 1                  | 1               | -                          |
| spät Gehen ge-<br>lernt     | 2                  | -               | -                           | 1                  | 1               | -                          |
| spät Sprechen<br>gelernt    | -                  | 1               | -                           | 1                  | 2               | -                          |

Erste Symptome:

Tabelle 6 zeigt die häufigsten von den Eltern bemerkten ersten Symptome der Erkrankung. Bei den Duchenne-Patienten wurden am häufigsten Schwierigkeiten beim Treppensteigen, ein auffälliger Gang (Zehen- oder Watschelgang) und häufige Stürze beobachtet. Bei allen drei Patienten des Gliedergürteltyps fiel den Eltern eine allgemeine Verlangsamung der Kinder auf. Als weitere Symptome wurden genannt: Zunehmende allgemeine Schwäche, auffallend harte Waden, schlaffe Schultern, auffällige Lendenlordose mit vorstehendem Bauch und Schmerzen in den Waden.

Tab. 7: Symptome im weiteren Verlauf der Muskelkrankheiten.

|                                 | Duchenne<br>n = 20 | Becker<br>n = 3 | Glieder-<br>gürtel<br>n = 3 | congen.F.<br>n = 2 | unklar<br>n = 4 | prae-<br>klinisch<br>n = 1 |
|---------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------|-----------------|----------------------------|
| Zehengang                       | 10                 | 3               | 3                           | -                  | 2               | -                          |
| schnelles Lau-<br>fen unmöglich | 10                 | 2               | 2                           | 1                  | 2               | -                          |
| Treppensteigen<br>ermüht        | 11                 | 2               | 2                           | 1                  | 3               | -                          |
| häufige Stürze                  | 9                  | 2               | 3                           | 1                  | 2               | -                          |
| Aufstehen er-<br>schwert        | 14                 | 3               | 3                           | 1                  | 1               | -                          |
| frühes Ermüden                  | 9                  | 3               | 3                           | 1                  | 3               | -                          |
| Atrophie                        | 4                  | 2               | 1                           | -                  | -               | -                          |
| Pseudo-<br>hypertrophie         | 11                 | 3               | 3                           | -                  | 2               | -                          |
| Schmerzen                       | 3                  | 2               | 2                           | -                  | 2               | -                          |
| Gesichtsbe-<br>teiligung        | 9                  | -               | -                           | 1                  | 1               | -                          |
| Gehverlust nach<br>Erkrankung   | 3                  | -               | -                           | -                  | -               | -                          |

Symptome im weiteren Verlauf:

Die Angaben in Tabelle 7 ergaben sich aus der Auswertung der Elternfragebogen und aus den in der Krankengeschichte vermerkten, späteren Kontrolluntersuchungen. Hierbei fällt besonders die Häufigkeit des Zehenganges auf, der in allen Fällen des Typs Becker und der Gliedergürtelform beobachtet wurde.

Im Vergleich zu Tabelle 5 werden beim Typ Duchenne weniger Pseudohypertrophien angegeben. Offenbar fallen vielen Eltern die Gnomenwaden ihrer Kinder nicht auf. Andererseits wurde wiederum bei allen Patienten des Typs Becker und der Gliedergürtelform dieses Symptom beobachtet.

Relativ häufig tritt beim Typ Duchenne im Verlauf der Krankheit auch eine Gesichtsbeteiligung auf (in 9 von 20 Fällen). Beobachtet wurden eine Facies myopatica, Schwächen der Mm. orbicularis oculi, fallende Mundwinkel, fehlende Mimik, Sprech- oder Schluckschwierigkeiten und Zungenhypertrophie.

Tab. 8: EKG-Befunde

|                                     | Duchenne<br>n = 19 | Becker<br>n = 1 | Glieder-<br>gürtelf.<br>n = 1 | unklare<br>Fälle<br>n = 3 |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------|
| Tachycardie                         | 10                 | -               | -                             | -                         |
| Hypertrophiezeichen                 | 7                  | -               | -                             | -                         |
| Rechtsschenkelblock                 | 3                  | -               | -                             | -                         |
| tiefes Q                            | 3                  | -               | -                             | -                         |
| hohes T                             | 1                  | -               | -                             | -                         |
| hohes R                             | 2                  | -               | -                             | -                         |
| PQ - Zeit verkürzt                  | 3                  | 1               | 1                             | -                         |
| hohe Amplitude                      | -                  | -               | 1                             | -                         |
| erhöhte Summe R-S in V <sub>1</sub> | 13                 | 1               | 1                             | 1                         |
| ohne path. Befund                   | 8                  | -               | -                             | 3                         |

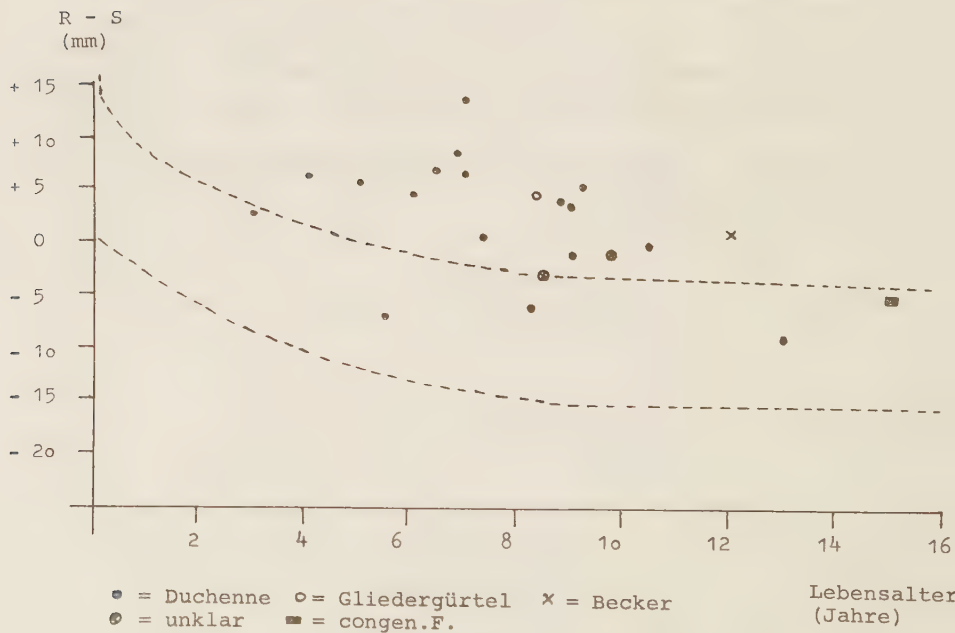


Abb. 6: Summe R - S in V<sub>1</sub>

### Herzbeteiligung:

Eine Übersicht über die EKG-Befunde gibt Tabelle 8. In 19 Duchenne-Fällen wurde ein EKG abgeleitet. Dabei fand sich lediglich in 8 Fällen kein pathologischer Befund, jedoch sehr häufig (10 Fälle) eine Tachycardie und ebenfalls recht häufig, nämlich in 7 Fällen, waren Hypertrophiezeichen erkennbar. In 3 Fällen war ein Rechtsschenkelblock zu vermerken und ebenso häufig zeigte sich die PQ-Zeit verkürzt und fand sich ein tiefes Q in den Brustwandableitungen.

Abbildung 6 zeigt deutlich, daß die Werte für die algebraische Summe von  $|R - S|$  in  $V_1$  in der großen Mehrzahl außerhalb des Normbereiches liegen. Lediglich 4 Duchenne-Patienten und ein unklarer Fall zeigten Werte im, bzw. an der oberen Grenze des Normbereichs. 13 der 19 Duchenne-Patienten und je ein Patient vom Typ Becker und vom Gliedergürteltyp zeigten erhöhte Werte.

Bei der klinischen Untersuchung wurden nur in 2 Fällen des Typs Duchenne Hinweise für eine Herzinsuffizienz gefunden. Es handelte sich hierbei um den Patienten Nr. 8, der bei der Nachuntersuchung prätibiale und Fußrückenödeme zeigte und um den Patienten Nr. 28, dessen Erkrankung sich bei der Erstuntersuchung in einem bereits sehr fortgeschrittenen Stadium befand und bei dem ebenfalls Insuffizienzzeichen und röntgenologisch eine Herzvergrößerung feststellbar waren.

Bei den übrigen Duchenne-Patienten wurde lediglich in 3 Fällen eine respiratorische Arrhythmie und in einem Fall ein Systolikum über dem Erbschen Punkt gehört. Bei einem Patienten des Typs Becker fand sich ebenfalls eine respiratorische Arrhythmie und außerdem ein gespaltener zweiter Herzton, während bei einer Patientin des Gliedergürteltyps ein gespaltener erster Herzton verzeichnet wurde.



Muskelbiopsie:

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die einzelnen Befunde der durchgeführten Muskelbiopsien. Insgesamt wurden Biopsien von 25 Duchenne-Patienten untersucht. Dabei sah man am häufigsten Schwankungen der Faserkaliber und einen bindegewebigen Umbau der Muskulatur. Auch Fasernekrosen, eine Vermehrung der binnenständigen Kerne und vermehrtes Fettgewebe kamen häufig vor. Eine Abrundung der Muskelfasern im Querschnitt und wandverdickte Gefäße wurden je 10 mal und eine Erhöhung der gesamten Kernzahl 9 mal festgestellt. Seltener wurden Faserspaltungen, granuläre und hyaline Degeneration sowie basophile Fasern gesehen. Auch prominente Nukleoli, vakuoläre Degenerationen, Verquellung von Muskelfasern sowie Verlust der Querstreifung, rundzellige Infiltrationen und zelluläre Abräumreaktionen kamen nur in wenigen Fällen vor.

Tab. 9: Biopsiebefunde.

| Befund                            | Duchenne<br>n = 25 | Becker<br>n = 2 | Glieder-<br>gürtelf.<br>n = 3 | congen.F.<br>n = 2 | unklar<br>n = 3 | prae-<br>klinisch<br>n = 1 |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------|-------------------------------|--------------------|-----------------|----------------------------|
| Kaliberschwankungen               | 22                 | 2               | 1                             | 1                  | 3               | 1                          |
| Fasern abgerundet                 | 10                 | 1               | 1                             | 1                  | 1               | 1                          |
| Fasernekrosen                     | 18                 | 1               | 1                             | -                  | 2               | 1                          |
| Faserspaltungen                   | 8                  | 1               | 1                             | -                  | -               | -                          |
| Kernzahl erhöht                   | 9                  | 1               | -                             | -                  | 1               | -                          |
| innenständiger K.<br>verzehrt     | 17                 | 2               | 2                             | 1                  | 2               | 1                          |
| Kerne aufgetrieben                | 3                  | 1               | 1                             | 1                  | -               | -                          |
| prominente Nucleoli               | 5                  | 1               | 1                             | 1                  | -               | 1                          |
| basophile Fasern                  | 7                  | 1               | -                             | -                  | 1               | 1                          |
| eosinophile Fasern                | 2                  | -               | -                             | -                  | -               | -                          |
| hyaline                           | 8                  | 2               | 1                             | -                  | -               | 1                          |
| fettige                           | -                  | 1               | -                             | -                  | -               | -                          |
| granuläre                         | 6                  | -               | 1                             | -                  | -               | 1                          |
| vacuoläre                         | 2                  | -               | -                             | -                  | -               | -                          |
| Fasern verquollen                 | 2                  | -               | -                             | -                  | -               | -                          |
| Fibrillolyse                      | -                  | -               | 1                             | -                  | 1               | -                          |
| Verlust der Quer-<br>streifung    | 1                  | -               | -                             | -                  | -               | -                          |
| rundzellige In-<br>filtrate       | 1                  | -               | -                             | -                  | -               | -                          |
| zelluläre Abkürzungs-<br>reaktion | 1                  | -               | -                             | -                  | 1               | -                          |
| minimale peripherer Abbau         | 22                 | 2               | 2                             | -                  | 3               | 1                          |
| verzehrt Fett                     | 17                 | 1               | 2                             | -                  | 1               | -                          |
| wandverdichtete<br>Gefäße         | 10                 | 1               | -                             | -                  | 1               | -                          |

Tab. 10: Serumenzyme bei Erstuntersuchung

|          | Duchenne |       |     | Becker |       |   | Glieder-<br>gürtel |       | congen.!! |       | unklar |       | prae-<br>klinisch |       |
|----------|----------|-------|-----|--------|-------|---|--------------------|-------|-----------|-------|--------|-------|-------------------|-------|
|          | n        | path. | %   | n      | path. | % | n                  | path. | n         | path. | n      | path. | n                 | path. |
| CPK      | 30       | 28    | 93  | 1      | 1     | 3 | 2                  | 2     | 1         | 3     | 3      | 2     | 2                 |       |
| SGOT     | 25       | 25    | 100 | 2      | 2     | 2 | 2                  | 2     | 1         | 4     | 4      | 2     | 2                 |       |
| SGPT     | 25       | 25    | 100 | 2      | 2     | 2 | 1                  | 2     | 1         | 4     | 3      | 2     | 2                 |       |
| LDH      | 24       | 24    | 100 | 1      | 1     | 2 | 2                  | 2     | 1         | 2     | 2      | 2     | 2                 |       |
| Aldolase | 26       | 20    | 77  | 1      | 1     | 2 | 2                  | 2     | -         | 3     | 3      | 1     | 1                 |       |

Tab. 11: Serumenzyme bei Verwandten

|               | Duchenne : |       |        |       |            |       | Becker : |       |        |       |            |       | Gliedergürteltyp : |       |        |       |            |       |
|---------------|------------|-------|--------|-------|------------|-------|----------|-------|--------|-------|------------|-------|--------------------|-------|--------|-------|------------|-------|
|               | Mütter     |       | Brüder |       | Schwestern |       | Mütter   |       | Brüder |       | Schwestern |       | Mütter             |       | Brüder |       | Schwestern |       |
|               | n          | path. | n      | path. | n          | path. | n        | path. | n      | path. | n          | path. | n                  | path. | n      | path. | n          | path. |
| CPK           | 12         | 5     | 5      | 2     | 1          | 1     | 1        | -     | 1      | -     | 1          | -     | 1                  | -     | -      | -     | -          | -     |
| SGOT          | 10         | 2     | 5      | -     | 1          | -     | 1        | -     | 1      | -     | 1          | -     | 1                  | -     | -      | -     | -          | -     |
| SGPT          | 10         | 3     | 4      | -     | 1          | -     | 1        | -     | 1      | -     | 1          | -     | 1                  | -     | -      | -     | -          | -     |
| LDH           | 10         | 2     | 4      | 1     | 1          | 1     | 1        | -     | 1      | -     | 1          | -     | 1                  | -     | -      | -     | -          | -     |
| Aldo-<br>lase | 7          | 4     | 4      | 1     | 1          | -     | -        | -     | -      | -     | -          | -     | 1                  | -     | -      | -     | -          | -     |

<sup>v</sup>  
Serumenzyme:

Die Ergebnisse der Untersuchung der Serumenzyme bei der Erstuntersuchung zeigt Tabelle 10. Es wurden die Werte der CPK, der GOT, der GPT, der LDH und der Aldolase im Serum bestimmt. Wegen der geringen Fallzahl bei den anderen Krankheitstypen werden nur beim Typ Duchenne Prozentwerte angegeben. Bei diesem Typ waren in allen Fällen die Werte der Transaminasen und der LDH pathologisch erhöht, die Serum-CPK war in 93% der Fälle erheblich erhöht und immerhin noch in 77% der Fälle war auch die Aldolase erhöht.

Beim Typ Becker und bei den präklinischen Fällen lagen alle untersuchten Serumenzymwerte oberhalb des Normbereiches.

Bei der Gliedergürtelform lagen die SGOT, die LDH und die Aldolase in allen Fällen über der Norm, während die CPK in zwei von drei Fällen und die SGPT in einem von zwei Fällen erhöht waren.

Eine Aufstellung über die Serumwerte bei mituntersuchten Verwandten gibt Tabelle 11. Bei den Müttern von Duchenne-Patienten zeigten fast die Hälfte erhöhte CPK-Werte. In drei von zehn Fällen war die SGPT und in je zwei von zehn Fällen waren die SGOT und die LDH erhöht. Vier von sieben untersuchten Müttern hatten erhöhte Aldolasewerte. Bei den untersuchten Brüdern waren zwei von fünf CPK-Bestimmungen pathologisch und je eine von vier Bestimmungen

bei der LDH und Aldolase. Bei der untersuchten Schwester waren die CPK und die LDH-Werte erhöht.

Die Verwandtenuntersuchungen beim Typ Becker und beim Gliedergürteltyp ergaben keine pathologischen Werte.

### Fallbeschreibungen:

Im Folgenden sollen die Patienten, die sich einer Nachuntersuchung mit Muskelfunktionsprüfung unterzogen, im Einzelnen beschrieben werden. Nach den Untersuchungsbogen wurden die abgebildeten Diagramme zum Muskelstatus erstellt. Die Zahlen auf der Abszisse entsprechen den getesteten Muskelgruppen bzw. Muskelfunktionen. Die Höhe der Säule entspricht der Bewertung der Muskelkraft.

### Bedeutung der Zahlen auf der Abszisse:

- 1 = Halsbeugung
- 2 = Rückenstreckung
- 3 = Abduktion der Scapula
- 4 = Senkung der Scapula
- 5 = Elevation der Scapula
- 6 = Abduktion der Schulter
- 7 = Horizontale Circumduktion der Schulter
- 8 = Ellenbogenstreckung
- 9 = Ellenbogenbeugung
- 10 = Rumpfbeugung
- 11 = Hüftbeugung
- 12 = seitliches Heben des Beckens
- 13 = Hüftabduktion
- 14 = Hüftstreckung
- 15 = Kniebeugung
- 16 = Kniestreckung
- 17 = Dorsalflexion des Fußes
- 18 = Plantarflexion des Fußes

### Bedeutung der Zahlen auf der Ordinate:

- 0 = keine Kontraktion
- 1 = Muskelzuckung, keine Bewegung
- 2 = volle Bewegung unter Wegnahme der Schwerkraft
- 3 = volle Bewegung gegen die Schwerkraft möglich

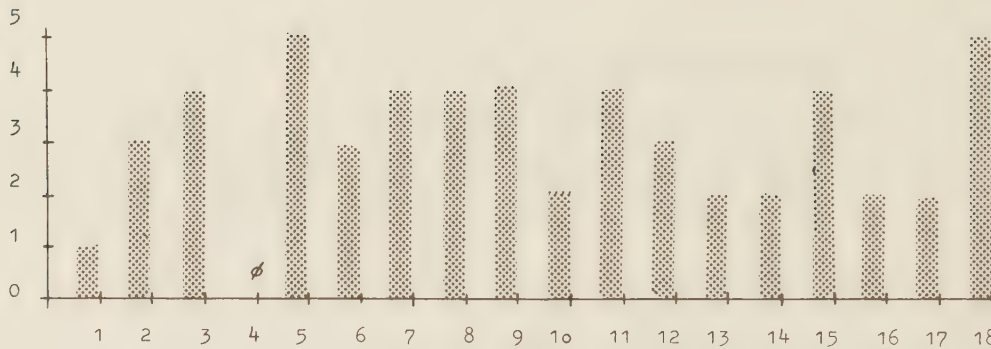


Abb. 7: Pat.Nr. 1, Typ Duchenne, 10 Jahre,  
Krankheitsdauer 6 Jahre.

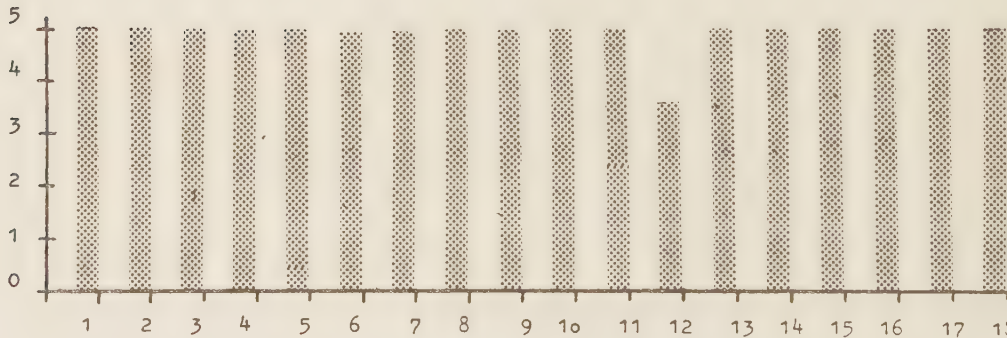


Abb. 8: Bruder Y.K. von Pat.Nr. 1; 13 1/2 Jahre

Legende: Bedeutung der Zahlen auf der Abszisse:

- |                                               |                             |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|
| 1 = Halsbeugung                               | 10 = Rumpfbeugung           |
| 2 = Rückstreckung                             | 11 = Hüftbeugung            |
| 3 = Abduktion d.Scapula                       | 12 = seidl.Heben d.Beckens  |
| 4 = Senkung der Scapula                       | 13 = Hüftabduktion          |
| 5 = Elevation d.Scapula                       | 14 = Hüftstreckung          |
| 6 = Abduktion d.Schulter                      | 15 = Kniebeugung            |
| 7 = Horizontale Circumduktion<br>der Schulter | 16 = Kniestreckung          |
| 8 = Ellenbogenstreckung                       | 17 = Dorsalflexion d.Fußes  |
| 9 = Ellenbogenbeugung                         | 18 = Plantarflexion d.Fußes |

4 = volle Bewegung gegen die Schwerkraft und leichten Widerstand

5 = volle Bewegung gegen die Schwerkraft und starken Widerstand

Pat. Nr. 1: T.K. geb. am 19.01.1970;

Diagnose: Typ Duchenne (Abb. 7).

Der Patient wurde erstmals im Alter von acht dreiviertel Jahren untersucht, nachdem den Eltern bereits seit dem vierten Lebensjahr eine zunehmende Schwäche der gesamten Muskulatur aufgefallen war. Es handelt sich um ein türkisches Gastarbeiterkind mit drei Geschwistern:

Ein älterer Bruder, Y.K., geb. 17.11.1966, der ebenfalls nachuntersucht wurde, wies lediglich eine Schwäche beim seitlichen Heben des Beckens auf (Abb. 8).

Die Transaminasen waren im Normbereich, jedoch die CPK mit 137 und die LDH mit 271 leicht erhöht. Im EMG Verkürzung der Potentiale mit Verminderung der Amplitude.

Ein jüngerer Bruder, O.K., geb. am 02.06.76 (Pat.Nr.17), der im Alter von zwei einviertel Jahren erstmals untersucht wurde und dabei erheblich erhöhte Laborwerte zeigte (CPK 5060, SGOT 130, SGPT 193, LDH 1690). Außerdem fielen Gnomonwaden, ein Watschelgang und eine ausgeprägte Lendenlordose auf. Dieser Bruder konnte bei der Nachuntersuchung leider nicht erfaßt werden, nach Auskunft der Eltern sei er jedoch bisher beschwerdefrei. Er wurde als präklinischer Fall eingeordnet.

Eine jüngere Schwester, geb. 1977, von der keine wesentlichen Angaben vorhanden waren, zeigte sich bei der Nachuntersuchung der Geschwister äußerlich unauffällig. Auf eine genauere Untersuchung mußte verzichtet werden.

Bei der Erstuntersuchung zeigte T.K. eine Atrophie im Bereich der Arme, der Beine und des Thorax, außerdem Spitzfüße und eine erhebliche Lendenlordose. Er konnte Treppen nur mit Hilfe steigen und kletterte beim Aufsteigen aus der Rückenlage an sich selbst hoch. Die Biopsie bestätigte die Diagnose, und das EMG zeigte ein typisches Myopathiemuster. Im EKG sah man bei einer Sinustachycardie von 123 Schlägen pro Minute, tiefe Q in  $V_4 - V_6$  und Hypertrophiezeichen. Die Laborwerte waren allesamt erhöht, es fiel jedoch auf, daß neben mit 4220 und 5000 stark erhöhten Serum-CPK-Werten auch eine Bestimmung mit 110 im Normbereich lag. Auch die Aldolase zeigte mit 40.5 und 43.5 zweimal erheblich erhöhte Werte und war einmal mit 1.8 im Normbereich.

Bei der Nachuntersuchung im Alter von zehn einhalb Jahren ergab die Muskelkraftmessung das vorne (Abb. 7) dargestellte Bild. Insgesamt waren fast alle Muskelgruppen betroffen, der Schwerpunkt der Schwäche war jedoch im Beckenbereich erkennbar.

Alle Laborwerte waren erhöht: CPK 1191, LDH 744, SGOT 53, SGPT 53. T.K. konnte sich nicht mehr selbständig aus dem Liegen aufrichten, er war jedoch in der Lage, ohne Hilfe zu stehen. Seit dem achten Lebensjahr klagte er über

zunehmende Schwierigkeiten beim Sprechen. Zum Untersuchungszeitpunkt sprach T.K. gar nicht. Pseudohypertrophien waren nicht mehr erkennbar. Die gesamte Muskulatur war atrophisch.

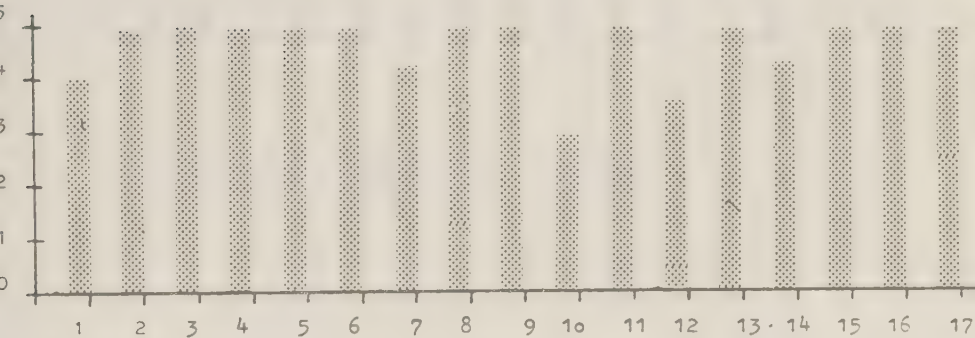


Abb. 9: Mutter von Pat. Nr. 1, wahrscheinliche Konduktorin.

Die Untersuchung der Mutter ergab das obige Bild. (Abb. 9). Es fielen Schwächen im Bereich der Halsbeuger, des M. rectus abdominalis (Rumpfbeugung) und der M. quadratus lumborum (seitliches Heben des Beckens) auf. Bei den Laborwerten war die CPK mit 366 erhöht; Transaminasen und LDH waren im Normbereich. Sie wurde als wahrscheinliche Konduktorin eingeordnet.

Der Patient T.K. wurde aufgrund der Klinik und des Verlaufs sowie der erhobenen Befunde dem Typ Duchenne zugeordnet. Die Diagnose wird erhärtet durch das Vorhandensein eines präklinischen Falles, ebenso wie durch die Laborbefunde und das Untersuchungsergebnis bei der Mutter.

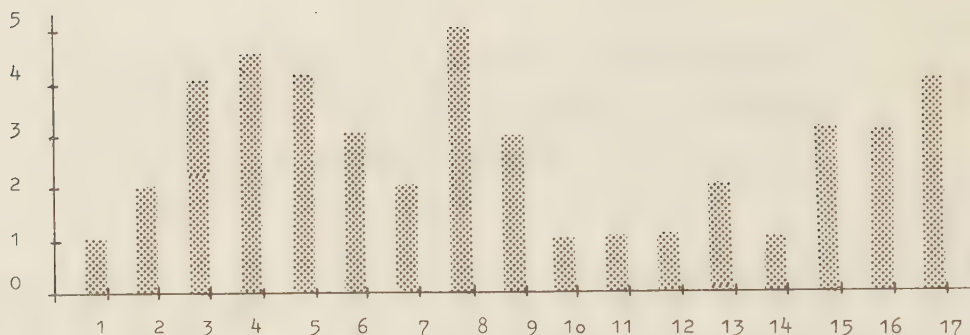


Abb. 10: Pat.Nr. 2, ♀, Beckengürtelform, 17 Jahre;  
Krankheitsdauer 14 Jahre

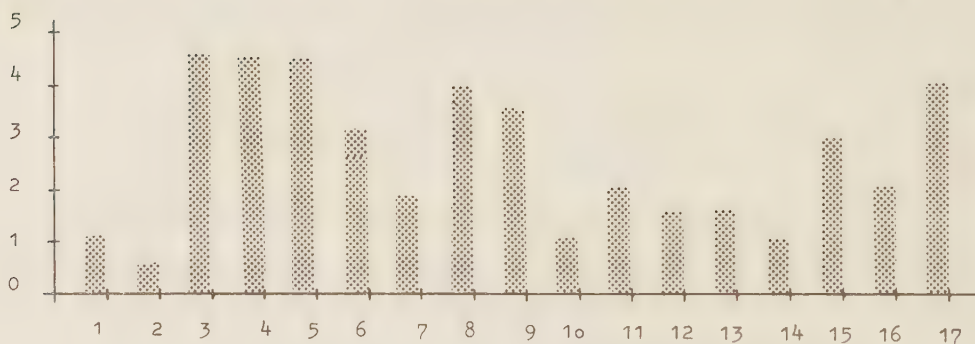


Abb. 11: Pat. Nr. 3, ♂, Beckengürtelform, 13 Jahre;  
Krankheitsdauer 10 Jahre; Bruder von Pat.Nr. 2

Legende: Bedeutung der Zahlen auf der Abszisse:

- |                                               |                             |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|
| 1 = Halsbeugung                               | 10 = Rumpfbeugung           |
| 2 = Rückstreckung                             | 11 = Hüftbeugung            |
| 3 = Abduktion d.Scapula                       | 12 = seitr.Heben d.Beckens  |
| 4 = Senkung der Scapula                       | 13 = Hüftabduktion          |
| 5 = Elevation d.Scapula                       | 14 = Hüftstreckung          |
| 6 = Abduktion d.Schulter                      | 15 = Kniebeugung            |
| 7 = Horizontale Circumduktion<br>der Schulter | 16 = Kniestreckung          |
| 8 = Ellenbogenstreckung                       | 17 = Dorsalflexion d.Fußes  |
| 9 = Ellenbogenbeugung                         | 18 = Plantarflexion d.Fußes |

Pat. Nr. 2: El.L., geb. 19.06.63;

Diagnose: Beckengürtelform (Abb.10)

Pat. Nr. 3: Er.L., geb. 20.03.67;

Diagnose: Beckengürtelform (Abb. 11)

Es handelt sich um ein Geschwisterpaar. Die Familienanamnese ist leer, außerdem sind noch zwei gesunde Brüder im Alter von 14 und 15 Jahren vorhanden. Patientin Nr. 2 wurde im Alter von sechs Jahren erstmals untersucht. Dabei zeigte sie eine Atrophie im Schultergürtelbereich und eine Verminderung der groben Kraft in den Beinen, außerdem Gnomowaden, eine ausgeprägte Lendenlordose und Scapulae alatae. Sie konnte mühelos gehen und mit Armhilfe aus der Rückenlage aufstehen. Im Alter von drei Jahren war den Eltern erstmals häufiges Hinfallen und daran anschließendes schwerfälliges Aufstehen mit Abstützen aufgefallen. Das EMG zeigte ein typisches Myopathiebild. Bei der Muskelbiopsie war noch kein sicherer Bindegewebsumbau feststellbar, jedoch ergab sich aufgrund vereinzelter Fasernekrosen die Diagnose einer Myopathie. Die Serumwerte für die CPK und die Aldolase waren leicht, für die LDH stärker erhöht. Bei einer Kontrolluntersuchung mit 13 Jahren zeigte die Patientin nunmehr eine Atrophie im Bereich des Schulter- und Beckengürtels und der proximalen Gliedmaßen. Außerdem waren ein Watschelgang, Gnomowaden, Spitzfüße und eine leichte Skoliose nach links festzustellen. Beim Aufstehen aus der Rückenlage kletterte sie an sich selbst hoch. Die

Laborwerte für die CPK, LDH, Aldolase und die Transaminasen waren leicht bis mittelgradig erhöht. Das EMG zeigte eine deutliche Zunahme der Myopathiezzeichen. Im EKG sah man intraventrikuläre Reizausbreitungsstörungen. Ein Therapieversuch mit Ultralan 15 mg alle zwei Tage, der seit einem Jahr durchgeführt wurde, erbrachte eine subjektive Verschlechterung. Im Alter von 16 Jahren wurde eine Achillotomie durchgeführt.

Die Abbildung 10 zeigt die Beteiligung fast aller Muskeln am dystrophischen Prozeß mit einem deutlichen Schwerpunkt im Hüftbereich. Auffallend ist die Ähnlichkeit der Verteilung der Muskelkraft bei den untersuchten Geschwistern. Laborwerte bei der Nachuntersuchung: CPK 700, LDH 327, SGOT 26, SGPT 13. Die 17-jährige adipöse Patientin machte zu diesem Zeitpunkt nach Abschluß der Hauptschule eine Lehre als Bürokaufmann in einem Behindertenzentrum.

Pat. Nr. 3, Er. L. (Abb. 11) wurde erstmals mit acht einviertel Jahren vorgestellt. Dabei zeigte er eine Atrophie im Schulter- und Beckengürtelbereich und Muskelschwächen im Bereich der proximalen unteren Extremität, des Rückens und des Halses. Er konnte nur schlecht Treppen steigen und aus der Rückenlage nur mit Armhilfe aufstehen. Auffallend waren außerdem Gnomengewaden und angedeutete Scapulae alatae. Den Eltern war erstmals mit drei Jahren eine Schwäche des Kindes und die Schwierigkeiten beim Treppensteigen aufgefallen. Das EMG zeigte ein typisches Myopathiemuster. Im EKG waren die PQ-Zeit verkürzt und die Amplituden in

$V_1 - V_3$  erhöht. Die Muskelbiopsie entsprach eher einer benigneren Myopathie. Die Serum-CPK war einmal kaum, bei Kontrolle deutlich erhöht; die Werte der LDH, der GOT, GPT und Aldolase im Serum waren gering erhöht. Bei diesem Patienten wurde mit 12 Jahren eine Achillotomie durchgeführt.

Bei der Nachuntersuchung war der Patient ebenso wie seine Schwester noch gehfähig. Die Muskulatur wirkte besonders im Schulter-Arm- und Stammbereich atrophisch. Abbildung 11 zeigt ein nahezu identisches Verteilungsmuster wie bei der Schwester, ebenfalls mit Schwerpunkt der Kraftminderung im Beckengürtelbereich. Die Ausprägung der Krankheit ist nahezu gleich, obwohl der Patient vier Jahre jünger als die oben beschriebene Schwester ist.

Die bei der Nachuntersuchung bestimmten Serumwerte für die CPK, LDH, SGPT und SGOT waren alle deutlich erhöht.

Aufgrund der erhobenen Befunde, der relativ geringgradig erhöhten Laborwerte, des langsameren Verlaufs und der Tatsache, daß ein weiblicher Patient manifest erkrankte, wurde bei beiden Patienten die Diagnose einer progressiven Muskeldystrophie des Gliedergürteltyps gestellt.

Pat. Nr. 4: F.H., geb. 19.10.1959; Diagnose: Typ Duchenne.  
(Abb. 12).

Der Patient wurde erstmals mit sieben einviertel Jahren untersucht, wobei sich eine allgemein schwach ausgebildete Muskulatur ohne eigentliche Atrophie zeigte. Weiterhin fiel ein schleifender Gang auf, das Treppensteigen war erschwert und Aufstehen aus der Rückenlage nur mit Abstützen möglich. Der Patient zeigte Gnomenhäuten und eine Facies myopathica. Erstmals mit drei Jahren war den Eltern ein schwerfälliges Aufstehen und eine allgemein verzögerte Entwicklung aufge-

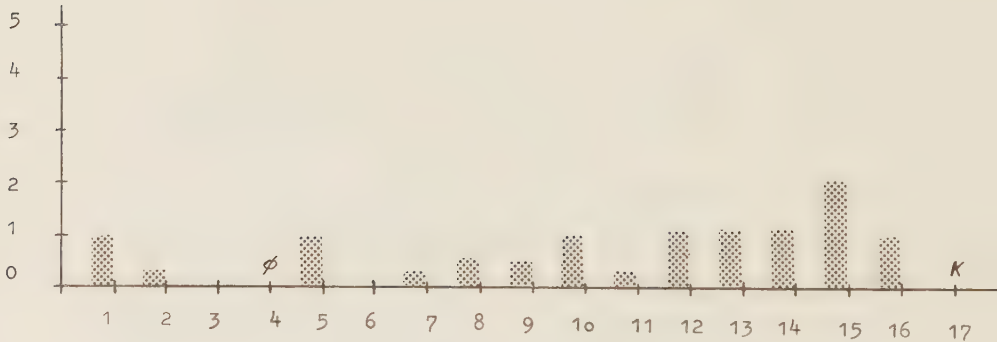


Abb. 12: Pat.Nr. 4, 20 3/4 Jahre, Typ Duchenne;  
Krankheitsdauer 17 Jahre.

Legende: Bedeutung der Zahlen auf der Abszisse:

- |                                               |                             |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|
| 1 = Halsbeugung                               | 10 = Rumpfbeugung           |
| 2 = Rückstreckung                             | 11 = Hüftbeugung            |
| 3 = Abduktion d.Scapula                       | 12 = seitr.Heben d.Beckens  |
| 4 = Senkung der Scapula                       | 13 = Hüftabduktion          |
| 5 = Elevation d.Scapula                       | 14 = Hüftstreckung          |
| 6 = Abduktion d.Schulter                      | 15 = Kniebeugung            |
| 7 = Horizontale Circumduktion<br>der Schulter | 16 = Kniestreckung          |
| 8 = Ellenbogenstreckung                       | 17 = Dorsalflexion d.Fußes  |
| 9 = Ellenbogenbeugung                         | 18 = Plantarflexion d.Fußes |

fallen. Im EMG sah man ein typisches Myopathiebild und im EKG einen inkompletten Rechtsschenkelblock. Die Muskelbiopsie ergab die Verdachtsdiagnose einer Muskeldystrophie Typ Landouzy-Déjérine. Die Serumwerte der Transaminasen, der Aldolase und LDH waren erheblich erhöht, die CPK im Serum wurde einmal 2.7-fach, dann jedoch auch 80-fach über der Norm gefunden.

Die Geschwister des Patienten zeigten keinerlei Symptomatik. Es handelt sich um zwei Schwestern (geb. 1961 und 1969) und einen Bruder (geb. 1964).

Bei der Nachuntersuchung war F.M. 20 3/4 Jahre alt. Der völlig hilflose, adipöse Patient zeigte Kontrakturen der Knie, Ellbogen und Finger, außerdem Spitzfüße und eine Skoliose. Weiterhin fanden sich Ödeme an den Unterschenkeln und Fußrücken. Die Zunge war erheblich vergrößert. Zu diesem Zeitpunkt waren die CPK mit 520 nur noch relativ gering, die Transaminasen jedoch deutlich erhöht. Die LDH war im Normbereich. Nach Angabe der Mutter zeigte sich F.M. deutlich weniger intelligent als seine Geschwister. Er besuchte die Hauptschule bis zum Abschluß.

Die Untersuchung der Mutter ergab keine Einschränkung der Muskelfunktion und alle Laborwerte waren im Normbereich.

Aufgrund der Schwere, der raschen Progredienz und in Anbetracht der erheblich erhöhten Laborwerte wurde die Erkrankung dem Typ Duchenne zugeordnet. Da keine familiäre Belastung feststellbar war, dürfte es sich um eine Neumutation handeln.

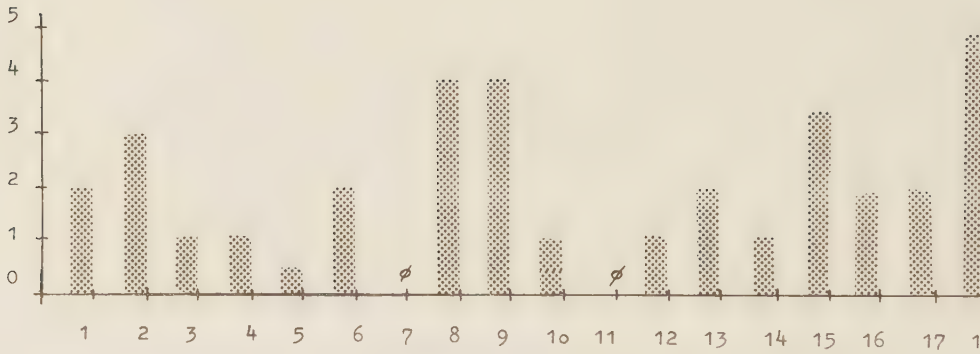


Abb. 13: Pat.Nr.5, 18 Jahre, Type Becker,  
Krankheitsdauer 13 Jahre.

Legende: Bedeutung der Zahlen auf der Abszisse:

- |                                               |                             |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|
| 1 = Halsbeugung                               | 10 = Rumpfbeugung           |
| 2 = Rückstreckung                             | 11 = Hüftbeugung            |
| 3 = Abduktion d.Scapula                       | 12 = seitl.Heben d.Beckens  |
| 4 = Senkung der Scapula                       | 13 = Hüftabduktion          |
| 5 = Elevation d.Scapula                       | 14 = Hüftstreckung          |
| 6 = Abduktion d.Schulter                      | 15 = Kniebeugung            |
| 7 = Horizontale Circumduktion<br>der Schulter | 16 = Kniestreckung          |
| 8 = Ellenbogenstreckung                       | 17 = Dorsalflexion d.Fußes  |
| 9 = Ellenbogenbeugung                         | 18 = Plantarflexion d.Fußes |

Pat. Nr. 5: M.Sch.; geb. 14.10.1962;

Diagnose: Typ Becker (Abb. 13).

Die Krankengeschichte des Patienten Nr. 5 fehlt, weshalb die Angaben aus dem Befragungsbogen entnommen werden mußten. Im Alter von fünf Jahren fielen den Eltern erstmals Schwierigkeiten beim Laufen und eine Schwäche in den Oberschenkeln auf. Mit neun Jahren bemerkten sie einen Watschelgang, außerdem fiel der Patient häufig hin und konnte nie normal Treppensteigen. Beim Aufstehen aus der Rückenlage Zuhilfenahme der Hände, Gnomenwaden mit ca. sechs Jahren und Atrophien im Bereich der Oberarm- und der Oberschenkelmuskulatur. Er habe auch über Schmerzen im Wadenbereich geklagt. Mit acht Jahren beginnende Schwäche auch in den Armen und im Rücken. Diagnosestellung mit elf Jahren nach Muskelbiopsie. In der Familien ist kein Fall von Muskeldystrophie bekannt. Die beiden Geschwister (ein Bruder, geb. 1959; eine Schwester, geb. 1952) zeigen keine Krankheitszeichen, die Laborwerte sind im Normbereich.

Bei der Nachuntersuchung war der knapp 18-jährige Patient gehfähig. Er erhielt keine Krankengymnastik, zeigte jedoch trotzdem nur leichte Spitzfußstellung. Er besuchte die zwölfte Klasse eines Gymnasiums mit ausgezeichneten Leistungen. Die Ergebnisse der Muskelkraftuntersuchung enthält Abb. 13. Es sind alle Muskelgruppen betroffen, jedoch ist eine Schwerpunktbildung im Bereich des Schulter- und des Beckengürtels erkennbar. Die Untersuchung der Serumenzyme ergab lediglich bei der CPK eine Erhöhung

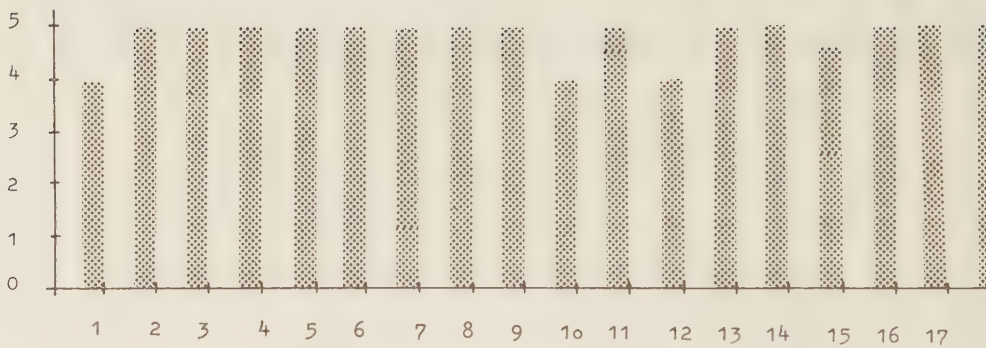


Abb. 14: Mutter von Pat. Nr. 5; 47 Jahre

Legende: Bedeutung der Zahlen auf der Abszisse:

- |                                               |                              |
|-----------------------------------------------|------------------------------|
| 1 = Halsbeugung                               | 10 = Rumpfbeugung            |
| 2 = Rückstreckung                             | 11 = Hüftbeugung             |
| 3 = Abduktion d. Scapula                      | 12 = seitr. Heben d. Beckens |
| 4 = Senkung der Scapula                       | 13 = Hüftabduktion           |
| 5 = Elevation d. Scapula                      | 14 = Hüftstreckung           |
| 6 = Abduktion d. Schulter                     | 15 = Kniebeugung             |
| 7 = Horizontale Circumduktion<br>der Schulter | 16 = Kniestreckung           |
| 8 = Ellenbogenstreckung                       | 17 = Dorsalflexion d. Fußes  |
| 9 = Ellenbogenbeugung                         | 18 = Plantarflexion d. Fußes |

auf 648. Die GPT war mit 28 leicht erhöht, GOT und LDH waren im Normbereich.

Bei der Untersuchung der Mutter fanden sich leichte Minderungen der Kraft im Bereich der Halsbeuger, des M. rectus abdominis und des M. quadratus lumborum (Abb. 14).

Die Laborwerte waren alle im Normbereich. Wegen des relativ gutartigen Verlaufs wurde die Diagnose einer progressiven Dystrophie Typ Becker gestellt, differentialdiagnostisch ist jedoch auch an den Gliedergürteltyp zu denken.

Pat. Nr. 6: G.Sch, geb. 29.07,1951.

Diagnose: Typ Becker (Abb. 15).

Bei der Erstuntersuchung war der Patient 13 Jahre alt und zeigte zu diesem Zeitpunkt eine deutliche Lokalisation der Schwäche im Beckengürtelbereich mit Pseudohypertrophien der Waden und der Oberschenkel. Außerdem wurde ein Watschelgang, eine Lendenlordose und Spitzfußstellung beobachtet. Aufstehen aus der Rückenlage gelang ohne Hilfe. Den Eltern war erstmals mit vier Jahren ein Zehenspitzen-

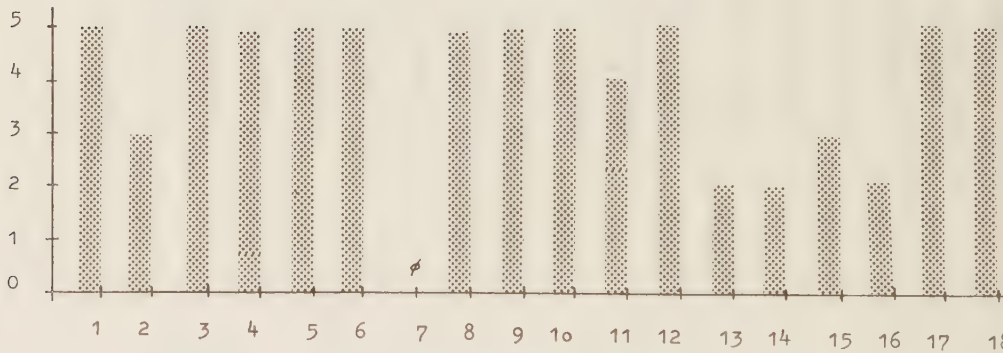


Abb. 15: Pat.Nr. 6, 29 Jahre; Typ Becker  
Krankheitsdauer 25 Jahre

Legende: Bedeutung der Zahlen auf der Abszisse:

- |                                               |                             |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|
| 1 = Halsbeugung                               | 10 = Rumpfbeugung           |
| 2 = Rückstreckung                             | 11 = Hüftbeugung            |
| 3 = Abduktion d.Scapula                       | 12 = seidl.Heben d.Beckens  |
| 4 = Senkung der Scapula                       | 13 = Hüftabduktion          |
| 5 = Elevation d.Scapula                       | 14 = Hüftstreckung          |
| 6 = Abduktion d.Schulter                      | 15 = Kniebeugung            |
| 7 = Horizontale Circumduktion<br>der Schulter | 16 = Kniestreckung          |
| 8 = Ellenbogenstreckung                       | 17 = Dorsalflexion d.Fußes  |
| 9 = Ellenbogenbeugung                         | 18 = Plantarflexion d.Fußes |

gang und eine Verhärtung der Waden aufgefallen. G. Sch. klagte bei langem Laufen über Schmerzen in den Waden. Ein psychologischer Test ergab eine überdurchschnittliche Intelligenz - der Patient besuchte die Oberrealschule mit gutem Erfolg. Das EEG war unauffällig. Im EKG zeigte sich ein tiefes Q links präcordial. Die Biopsie ergab den Verdacht auf Muskeldystrophie Typ Duchenne. Bei den Serum-enzymen zeigten sich die Transaminasen bei wiederholten Kontrollen regelmäßig erheblich erhöht. Die CPK war einmal im Normbereich, bei Kontrollen jedoch bis auf das 42-fache erhöht. Auch die Aldolase zeigte Werte im oberen Normbereich, aber auch erheblich erhöhte Werte.

Bei der Nachuntersuchung war der Patient 29 Jahre alt, noch gehfähig mit starkem Watschelgang und bereitete sich gerade auf den Besuch einer Fachhochschule vor. Abbildung 15 zeigt das Ergebnis der Muskelkraftprüfung. Betroffen erscheinen nur die Muskeln des Rückens, des Beckengürtels und der Oberschenkel. Die CPK war mittelgradig erhöht, ebenso die Transaminasen, während sich die LDH im oberen Normbereich bewegte.

In der Familienanamnese findet sich ein Onkel mütterlicherseits, der die Gehfähigkeit mit etwa 33 Jahren verlor und jetzt 58 Jahre alt ist. Ein Bruder des Patienten ist 40 Jahre alt und zeigt keine Symptome.

Klinische Befunde, Laborwerte, protrahierter Verlauf und die Familienanamnese ergaben die Diagnose eines Typs Becker.

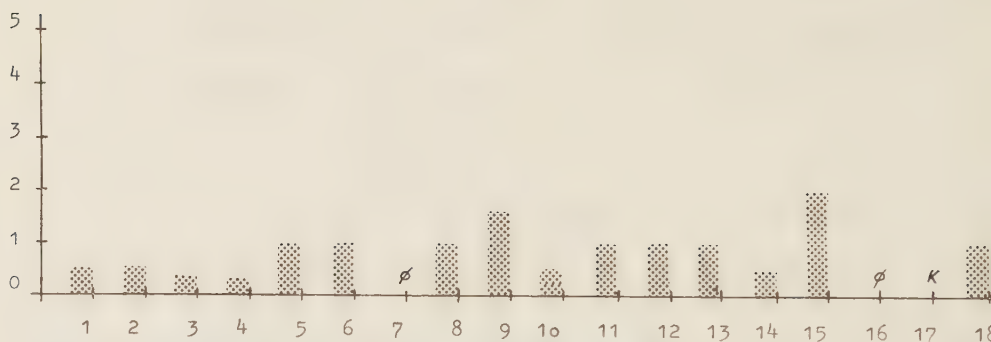


Abb. 16: Pat.Nr. 7, 13 Jahre, Typ Duchenne,  
Krankheitsdauer 9 Jahre

Legende: Bedeutung der Zahlen auf der Abszisse:

- |                                            |                              |
|--------------------------------------------|------------------------------|
| 1 = Halsbeugung                            | 10 = Rumpfbeugung            |
| 2 = Rückstreckung                          | 11 = Hüftbeugung             |
| 3 = Abduktion d. Scapula                   | 12 = seitl. Heben d. Beckens |
| 4 = Senkung der Scapula                    | 13 = Hüftabduktion           |
| 5 = Elevation d. Scapula                   | 14 = Hüftstreckung           |
| 6 = Abduktion d. Schulter                  | 15 = Kniebeugung             |
| 7 = Horizontale Circumduktion der Schulter | 16 = Kniestreckung           |
| 8 = Ellenbogenstreckung                    | 17 = Dorsalflexion d. Fußes  |
| 9 = Ellenbogenbeugung                      | 18 = Plantarflexion d. Fußes |

Pat. Nr. 7: B.Sch., geb. 04.09.67:

Diagnose: Typ Duchenne (Abb. 16).

Dieser Patient wurde im Alter von sieben Jahren erstmals untersucht. Dabei zeigte er eine Schwäche im Beckengürtelbereich mit Atrophie der Glutealmuskulatur, Pseudohypertrophie der Waden und eine Lendenlordose. Aus der Rückenlage konnte er mit Armhilfe aufstehen. Erste Symptome waren den Eltern mit vier Jahren in Form von häufigen Stürzen und schwerfälligem Aufstehen aufgefallen. Außerdem sei die jüngere Schwester erheblich beweglicher gewesen. Das EMG zeigte ein typisches Myopathiemuster und pathologische Spontanaktivität. Im EKG sah man einen inkompletten Rechtsschenkelblock und ein hohes R in  $V_1$  -  $V_3$ . Die Serumwerte der CPK, LDH, GOT und GPT waren erheblich erhöht. In der Biopsie fanden sich die typischen Dystrophiebefunde. B. Sch. wurde in den folgenden Monaten mit Crescormon behandelt. Unter dieser Therapie schien er zunächst seltener zu fallen und auch die Gehstrecke verlängerte sich von drei bis vier auf acht bis zehn km. Im EMG verminderte sich die Spontanaktivität. Jedoch blieben weiterhin sämtliche Laborwerte erhöht und auch die Anzahl der betroffenen Muskelgruppen nahm zu. Nach ein einhalb Jahren zeigten sich beginnende Spitzfüße, Scapulae alatae, die Gehstrecke war wieder kürzer geworden, und der Patient konnte aus dem Liegen nicht mehr allein aufstehen und Treppen fast nicht mehr ohne Hilfe gehen. Es war außerdem

eine deutliche Verminderung der Muskelkraft festzustellen.

Wie Abbildung 16 zeigt, war die Erkrankung zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in einem weit fortgeschrittenen Stadium. Der 13-jährige adipöse Patient besuchte seit zwei Jahren ein Gymnasium. Er war in einem Heim der Pfennigparade untergebracht. Aufgrund dieser Unterbringung erhielt er auch optimale Krankengymnastik. Er war fast völlig bewegungsunfähig, zeigte jedoch nur leichte Kontrakturen an beiden Ellenbogengelenken und Spitzfüße beidseits. Die Zunge war leicht vergrößert.

Die Untersuchung der Mutter ergab keine Muskelschwächen und alle Laborwerte waren im Normbereich. Nach Angaben der Mutter sind in ihrer Familie über einige Generationen zurück keine Erkrankungen an Muskeldystrophie aufgetreten. Die 11-jährige Schwester des Patienten sei völlig unauffällig.

Die Diagnose eines Typs Duchenne folgte aus dem bösartigen Verlauf und den erhobenen Befunden.

Pat. Nr. 8: R.W., geb. 27.10.1964.

Diagnose: Typ Duchenne (Abb. 17).

R.W. wurde erstmals im Alter von vier einhalb Jahren untersucht, nachdem den Eltern mit drei einhalb Jahren aufgefallen war, daß der Patient insgesamt langsamer als der jüngere Bruder war und sich beim Aufstehen mit den Händen abstützen mußte. Bei der Erstuntersuchung fiel ein breitbeiniger Gang auf, außerdem bestanden Gnomengewaden, eine Lendenlordose und das Aufstehen aus der Rückenlage gelang nur mühsam und mit Hilfe. Das EMG zeigte ein typisches Myopathiemuster und die Muskelbiopsie ergab eine primäre Myopathie mit deutlichem myosklerotischen Umbau. Alle erhobenen Serumenzymwerte waren deutlich erhöht (CPK auf das neunfache der Norm).

Bei einer Kontrolluntersuchung mit sieben dreiviertel Jahren konnte sich der Patient im Sitzen gerade noch halten, Stehen und Laufen war nicht mehr möglich. Der Kopf konnte im Liegen nicht gehoben werden und die BWS zeigte eine starke Kyphose. Pseudohypertrophien waren nicht mehr feststellbar und die Laborwerte blieben weiterhin pathologisch erhöht, jedoch wurde die CPK auch einmal normwertig bestimmt.

Bei der Nachuntersuchung des 16 3/4-jährigen, sehr adipösen Patienten sah man Kontrakturen im Bereich der Hüft- und Kniegelenke, außerdem Spitzfüße und eine Skoliose im BWS-Bereich. Der Patient hatte gerade einen sehr guten

Hauptschulabschluß gemacht. Er war fast völlig bewegungsunfähig - den fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung zeigt Abbildung 17.

Bei der Untersuchung der Mutter waren weder Muskelkraftminderungen, noch pathologisch erhöhte Serumenzymwerte festzustellen. Die Familienanamnese ist unauffällig und der 14-jährige Bruder war beschwerdefrei.

Auch in diesem Fall ergab sich die Diagnose eines Typs Duchenne aus dem raschen Verlauf und den entsprechenden klinischen und Laborbefunden. Es dürfte sich bei den Patienten 7 und 8 um Neumutationen handeln.

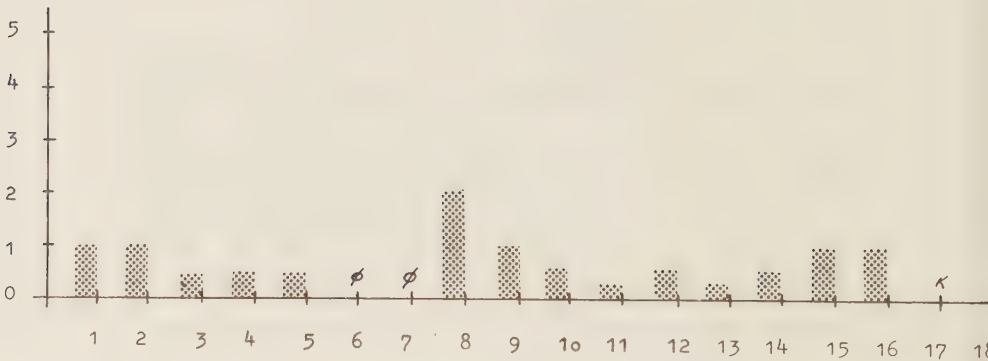


Abb. 17: Pat.Nr. 8, 16 Jahre, Typ Duchenne  
Krankheitsdauer 12,5 Jahre

Legende: Bedeutung der Zahlen auf der Abszisse:

- |                                               |                             |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|
| 1 = Halsbeugung                               | 10 = Rumpfbeugung           |
| 2 = Rückstreckung                             | 11 = Hüftbeugung            |
| 3 = Abduktion d.Scapula                       | 12 = seithl.Heben d.Beckens |
| 4 = Senkung der Scapula                       | 13 = Hüftabduktion          |
| 5 = Elevation d.Scapula                       | 14 = Hüftstreckung          |
| 6 = Abduktion d.Schulter                      | 15 = Kniebeugung            |
| 7 = Horizontale Circumduktion<br>der Schulter | 16 = Kniestreckung          |
| 8 = Ellenbogenstreckung                       | 17 = Dorsalflexion d.Fußes  |
| 9 = Ellenbogenbeugung                         | 18 = Plantarflexion d.Fußes |

#### D. DISKUSSION

Der Typ Duchenne wird allgemein als die am häufigsten auftretende Form progressiver Muskeldystrophien bezeichnet. Im eigenen Krankengut machte er 81% der Fälle aus (nach Abzug der unklaren Fälle von der Gesamtzahl und unter Einrechnung der präklinischen Fälle). Die Häufigkeit des Typs Becker liegt nach Menkes (1980) bei etwa 10% der Duchenne-Fälle. Im untersuchten Krankengut entsprachen die drei Fälle des Typs Becker 9%. Genaue Angaben über die Verteilung der einzelnen Formen werden selten gemacht und variieren wohl auch regional und in Abhängigkeit von der Fachrichtung der jeweiligen Untersucher. Kuroiwa und Miyazaki (1967) gaben für die japanische Stadt Fukuoka folgende Zahlen an: 59% Duchenne, 25% Gliedergürteltyp, 9% Facio-scapulo-humeraler Typ, 7% nicht einzuordnen.

Nach Heyck (1969) entsprechen diese Zahlen den von ihm in Berlin gemachten Beobachtungen. Im hier untersuchten Krankengut befanden sich lediglich drei Fälle des Gliedergürteltyps. Eine Erkrankung des facio-scapulo-humeralen Typs wurde gar nicht beobachtet. Die Erklärung hierfür dürfte darin liegen, daß es sich um das Krankengut einer pädiatrischen Klinik handelt und deshalb nur ein sehr kleiner, nämlich der im Kindesalter erkrankte Teil des Gliedergürteltyps erfaßt wurde. Der facio-scapulo-humera-

Typ ist zum einen eine Erkrankung, die vorzugsweise in der Adoleszenz oder noch später beginnt, zum anderen tritt sie insgesamt wesentlich seltener auf.

Nach Davie und Emery (1978) liegt die Rate der Neumutationen bei etwa einem Drittel der Duchenne-Fälle. Demnach müßten bei etwa zwei Drittel der Fälle Hinweise für eine Vererbung vorhanden sein. Solche Hinweise fanden sich jedoch nur bei jeweils einem Drittel der Becker- und Duchenne-Patienten. Die Ursache für diese geringe Anzahl kann zum einen in der lückenhaften Kenntnis der Familienanamnese seitens der Angehörigen, zum anderen in der nur sehr selten durchgeführten Untersuchung der Mütter liegen. Immerhin wurden nur bei 12 Duchenne-Müttern Serumenzymuntersuchungen durchgeführt, die Erfassungsrate mit Hilfe der CPK-Bestimmung liegt selbst bei sicheren Kontaktorinnen nur bei etwa 70% (Dubowitz, 1975). Allerdings kann die Erfassungsrate nach Moser (1977) gesteigert werden, wenn die Serumenzymbestimmung möglichst frühzeitig durchgeführt wird.

Bei den Altersangaben zu den drei "Meilensteinen" im Krankheitsverlauf sind besonders die Angaben der Eltern zum Erkrankungsalter mit einer erheblichen Ungenauigkeit belastet. Dies ist einerseits durch den schleichenden Beginn der Erkrankung bedingt, zum anderen sind die Eltern, da es sich meistens um isoliert auftretende Fälle handelt, noch nicht für die typischen frühen Symptome

"sensibilisiert". Erkrankungen von jüngeren Geschwistern werden deshalb oft wesentlich früher erkannt. In der großen Mehrzahl der Fälle liegt das Erkrankungsalter in der frühen Kindheit. Heyck (1969) fand, daß von 125 Duchenne-Patienten 98 (= 78%) zwischen dem ersten und fünften Lebensjahr erkrankten und nach Dubowitz (1960) war der Krankheitsbeginn bei 47 (= 72%) von 65 Duchenne-Fällen vor dem vierten Lebensjahr.

Im eigenen Krankengut wurde bei 24 Kindern (= 77%) der Beginn der Erkrankung zwischen dem ersten und vierten Lebensjahr angegeben. Auch beim Typ Becker und bei den drei Fällen des Gliedergürteltyps lag das Erkrankungsalter zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr. Der relativ frühe Krankheitsbeginn in diesen Fällen kann als ungewöhnlich bezeichnet werden. Es wird jedoch in der Literatur bei beiden Formen über Fälle mit Krankheitsbeginn in der frühen Kindheit berichtet (Dubowitz, 1978). Die Erklärung dafür, daß ausschließlich solche frühkindlichen Fälle gesehen wurden, dürfte darin liegen, daß es sich um ein pädiatrisches Krankengut handelte.

Der Verlust der Gehfähigkeit tritt meist zwischen dem siebten und dreizehnten Lebensjahr ein (Dubowitz, 1978). Im untersuchten Krankengut war das durchschnittliche Rollstuhllalter 9.3 Jahre.

Das durchschnittliche Sterbealter lag bei 15.6 Jahren. Diese Zahl liegt weit niedriger als die Angaben in der

Literatur, die zwischen 20 (Walton, 1961; Mortier, 1981) und 25 Jahren (Heyck, 1969) schwanken. Sie beruht allerdings nur auf der Berechnung aus 5 Sterbealtersangaben. Bei den übrigen Patienten fehlten entweder weitere Angaben zum Verlauf, oder es handelte sich um jüngere Patienten, oder sie befanden sich in höherem Alter und in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (Pat.Nr.4).

Die Angaben der Eltern über die ersten Symptome waren vielfältig und entsprachen den Angaben in der Literatur. Bei der Duchenne-Form fielen besonders oft Schwierigkeiten beim Treppensteigen, häufig Stürze und Ganganomalien auf. Vergleichsweise selten wurde eine verzögerte frühkindliche Entwicklung und ein spätes Laufenlernen verzeichnet. Während bei Dubowitz (1978) 26 von 65 (= 40%) Kindern eine verzögerte motorische Entwicklung zeigten, wurde dies nur bei 2 von 20 Duchenne-Fällen im eigenen Krankengut angegeben.

Auch die klinischen Befunde bei der Erstuntersuchung und die Angaben der Eltern über die Symptome im weiteren Verlauf entsprachen im Wesentlichen den Beschreibungen in der Literatur. Auffällig war, daß bei der Erstuntersuchung wesentlich häufiger, nämlich in 90% der Duchenne-Fälle und bei allen Patienten des Typs Becker und des Gliedergürteltyps, Pseudohypertrophien der Wadenmuskulatur gesehen wurden, als dies den Angaben der Eltern entsprach, die nur bei 11 von 20 Duchenne-Patienten über Gnomenwaden berichteten. Natrass (1957) fand ebenso wie Walton (1961) bei

etwa 80% der Duchenne-Patienten Pseudohypertrophien. Dubowitz (1978) sah nur bei 63% und Heyck (1969) nur bei 59% Gnomenwaden. Die Häufigkeit dieses Befundes beim Typ Becker und beim Gliedergürteltyp ist ungewöhnlich und zeigt, daß Wadenhypertrophien kein verwertbares Kriterium für die Klassifikation darstellen.

Schmerzen wurden bei der Erstuntersuchung nur bei zwei von 29 (= 7%) der Duchenne-Patienten und bei einem Patienten des Typs Becker angegeben. Bei der Auswertung der Elternfragebögen erhöhten sich diese Zahlen auf drei von 20 Duchenne- und zwei von drei Becker-Patienten. Auch zwei von drei Patienten der Gliedergürtelform klagten im Verlauf über Schmerzen, insbesondere nach Belastung, in der Wadenmuskulatur. Während Heyck (1969) das Fehlen von Schmerzen als typisch bezeichnet, gaben 34% der von Dubowitz (1978) untersuchten Kinder Muskelschmerzen an, die besonders in den Waden und nach Belastung oft krampfartig auftraten.

Eine Gesichtsbeteiligung wurde bei der Erstuntersuchung in sechs von 29 (= 21%) Duchenne-Fällen festgestellt. Nach den Angaben im Elternfragebogen wurden im Krankheitsverlauf in neun von 20 (= 45%) Duchenne-Fällen Symptome seitens der Gesichtsmuskulatur beobachtet. Diese Kraftlosigkeit der Gesichtsmuskulatur, insbesondere als Schwäche des Lidschlusses, Erschwerung der Sprache und auch

als Makroglossie auftretend, wird auch von anderen Autoren (Sander und Perlstein, 1965; Heyck, 1969) beschrieben, während sie nach Dubowitz (1978) nicht zum Krankheitsbild gehört.

Wie bereits ausgeführt, wird heute allgemein eine Intelligenzminderung bei Duchenne-Patienten angenommen (Vignos, 1976). Bei 35% der eigenen Patienten des Duchenne-Typs erschien bei der Erstuntersuchung die Intelligenz vermindert. Allerdings beruhte diese Beurteilung nur in zwei Fällen auf Intelligenztests.

Bis zu 90% der Duchenne-Patienten sollen auch schon in frühen Stadien Veränderungen im EKG aufweisen (Perloff et al., 1966). Im eigenen Krankengut lag der Anteil der unauffälligen EKGs mit 42% relativ hoch. Die Beobachtung von Emery (1972), daß die algebraische Summe von R - S in  $V_1$  bei ca. 80% der Duchenne-Patienten über der Norm liegt, konnte bestätigt werden. Im eigenen Krankengut betrug dieser Anteil 77%. Allerdings muß die differentialdiagnostische Bedeutung dieses Befundes bezweifelt werden, da auch je ein Patient des Typs Becker und der Gliedergürtelform diese Vergrößerung zeigte. Klinische Hinweise für eine Herzbeteiligung zeigten nur zwei Patienten in fortgeschrittenen Stadien. Dies entspricht ebenfalls den Angaben in der Literatur.

Bei 25 Duchenne- und zwei Becker-Patienten, sowie bei drei Patienten des Gliedergürteltyps wurde eine Biopsie entnommen. Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung

wurden besonders häufig Kaliberschwankungen, Fasernekrosen, Vermehrung der binnenständigen Kerne, bindegewebiger Umbau und vermehrte Fettleinlagerung festgestellt. Dies entspricht im Wesentlichen den Angaben von Dubowitz und Brooke (1973), die allerdings nur bei vier von 21 Patienten binnenständige Kerne fanden. Auch Bethlem (1977) hält diese nicht für ein hervorstechendes Merkmal bei der Duchenne-Form. Andererseits sahen Dubowitz und Brooke (1973) in allen Biopsien des Gliedergürteltyps vermehrt binnenständige Kerne, während dies im eigenen Krankengut nur bei zwei von drei Patienten der Fall war. Schließlich fand sich dieser Befund im eigenen Krankengut bei allen Patienten des Typs Becker, während er nach Dubowitz und Brooke (1973) bei dieser Form lediglich häufiger als bei der Duchenne-Form auftreten soll. Andere, im entsprechenden Kapitel bereits beschriebenen Befunde, kamen in unterschiedlicher Anzahl, jedoch seltener, vor. Differenzierungsmöglichkeiten für die verschiedenen Dystrophieformen ergaben sich aus diesen lichtmikroskopischen Befunden nicht, so daß der Wert der Biopsie im Wesentlichen in der Abgrenzung der Myopathien gegenüber den neurogenen Muskelerkrankungen zu sehen ist. Eine histochemische Differenzierung der Präparate erfolgte nur in acht Fällen, jedoch waren die Angaben in den Befundberichten so allgemein gehalten, daß über ihren differentialdiagnostischen Wert keine Aussage gemacht werden kann.

Die Bedeutung der Serum-CPK-Bestimmung für die Diagnostik

wird im allgemeinen anerkannt (Silverman, 1976; Seay et al., 1978). Im eigenen Krankengut wurden CPK-Erhöhungen bis zum 250-fachen der Norm gesehen. Jedoch wurden auch bei ein und demselben Patienten innerhalb weniger Tage oder Wochen ganz erhebliche Schwankungen festgestellt. So wurden beim Patienten Nr. 45, der als sicher diagnostizierter Duchenne-Fall angesehen werden kann, während des stationären Aufenthaltes anfänglich Werte um 5000 bestimmt. Die Verlaufskontrolle ergab einen Wert von 2.360, und einmal wurde mit 80 ein nahezu normwertiger CPK-Spiegel gesehen. Ähnliche Schwankungen zeigte auch der Patient Nr. 25: Ebenfalls ein sicherer Duchenne-Fall, dessen niedrigster Wert mit 2610 zwar weit über der Norm lag, der jedoch mit 13.260 auch den zweithöchsten Serumspiegel aufwies, der dem 221-fachen der Norm entsprach. Insgesamt waren bei 28 von 30 Duchenne-Fällen die CPK-Spiegel erhöht. Bei Patient Nr. 29 war die CPK bei einmaliger Bestimmung im oberen Grenzbereich. Die Diagnose eines Typs Duchenne wurde aufgrund der familiären Belastung und des klinischen Befundes gestellt. Auch bei Patient Nr. 33, der eine normwertige CPK zeigte, wurde nur eine Bestimmung durchgeführt. Die Diagnose ergab sich aus dem typischen klinischen Befund und wurde durch die Biopsie gestützt. Eine einmalige normwertige CPK-Bestimmung muß demnach, wie die eigenen Beobachtungen zeigten, eine Duchenne-Erkrankung nicht ausschließen. Auch Perry und Fraser (1973) und McCormick und Allen (1976) betonen den Wert wiederholter CPK-Bestim-

mungen. Leider wurde nur in einem von drei Fällen des Typs Becker die Serum-CPK bestimmt. Dabei lag sie mit 700 zwar 11-fach über der Norm, zeigte jedoch, verglichen mit den Duchenne-Fällen, eine geringere Erhöhung. Nach Dubowitz (1978) unterscheiden sich die Serumwerte bei diesen beiden Typen nicht voneinander. Naturgemäß war bei den beiden, als präklinische Duchenne-Fälle eingeordneten Patienten die CPK erhöht, da hierauf die Diagnosestellung wesentlich beruhte. Über die Wertigkeit dieser Bestimmung wurde bereits in dem entsprechenden Kapitel ausführlich berichtet. Die Aktivität der Transaminasen und der LDH wurde bei allen Formen in fast allen Fällen vermehrt gefunden. Die Aldolase war in 77% der Duchenne-Fälle und, abgesehen von den beiden Patienten mit congenitaler Myopathie, bei allen anderen Formen in jedem Falle erhöht. Diese Enzyme sind jedoch von geringem diagnostischen Wert (Bethlem, 1977; Dubowitz, 1978).

#### Muskelkraftmessung

Für die klinische Erstuntersuchung sowie für die Verlaufskontrollen und zur Beurteilung eventueller Therapieerfolge bedarf es einer möglichst unkomplizierten, objektiven und reproduzierbaren Methode zur Beurteilung der Muskelkraft. Hierzu sind die üblichen Muskeltests, die zur Erkennung von peripheren Nervenschädigungen angewandt werden, unbrauchbar, da sie keine stabilisierenden Maßnahmen zur Ausschaltung des Einflusses synergistischer

Muskeln beinhalten und somit die Beurteilung eines isolierten Muskels nicht möglich machen (Roses et al., 1977). Der Forderung nach möglichst objektiver Muskelkraftmessung entsprechen die von Edwards et al. (1977) beschriebenen und von Hosking et al. (1978) auch bei Duchenne-Patienten angewandten Methoden. Dabei wurde, nach entsprechender Fixation, mittels Spannungsmessern die Kraft des M. quadriceps femoris und des M. adductor pollicis nach maximaler Willkürinnervation und nach elektrischer Nervenstimulation gemessen. Eine einfachere Möglichkeit zur objektiven Kraftmessung bietet das sog. Hammersmith-Dynamometer (Edwards und McDonnell, 1974): Ein handliches Gerät, bei dem der Untersucher die von einem Spannungsmesser gemessene Kraft direkt auf einer Skala ablesen kann. Während die erste Methode für den routinemäßigen klinischen Gebrauch zu aufwendig ist, kann das Hammersmith-Dynamometer bei verschiedenen Muskelfunktionsprüfungen nicht angewandt werden und ist außerdem durch den relativ kleinen Meßbereich zur Kraftmessung an kräftigen Muskeln, wie dem M. quadriceps ungeeignet (Hosking et al., 1978).

Daniels und Worthingham (1974) beschrieben eine Technik der manuellen Muskelprüfung, die es ermöglicht, die sich kontrahierenden Muskeln in ihrer Beziehung zu dem bewegten Gelenk in jedem einzelnen Körperabschnitt zu prüfen. Die Grundlage der Bewertung und ihre Einteilung wurden oben bereits beschrieben. Für ein verwertbares Ergebnis ist die manuelle Fixation zur Ausschaltung synergistischer Muskeln durch den Untersucher und eine sorgfältige Lagerung des Patienten von entscheidender Bedeutung.

Die Brauchbarkeit dieser zunächst sehr subjektiv erscheinenden Methode wurde in verschiedenen Studien belegt (Lilienfeld et al., 1954; Iddings et al., 1961). Ziter et al. (1977) konnten bei Anwendung dieser Methode an 23 Duchenne-Patienten über einen Zeitraum von acht Jahren zeigen, daß der Kraftverlust in den einzelnen Muskeln linear erfolgt. Roses et al. (1977) untersuchten die Mütter von Duchenne- und Becker-Patienten. Sie fanden einen überraschend hohen Anteil mit Muskelschwächen, die klinisch sonst nicht in Erscheinung traten. Nach dem Vergleich verschiedener Untersuchungsmethoden am gleichen Patienten kamen sie zu der Auffassung, daß die angewandte Methode am genauesten Schwächen einzelner Muskeln aufzeigen kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Methode bei der Nachuntersuchung der Patienten Nr. 1 bis 8, bei den Müttern der Patienten 1, 4, 5, 7 und 8 und bei einem älteren Bruder des Patienten Nr. 1 angewandt. Die Untersuchung war nach einigen Vorübungen auch für den wenig geübten Untersucher leicht durchführbar und konnte in sieben Fällen in der Wohnung der Patienten erfolgen. Sie erfüllt damit die wichtigsten Voraussetzungen für eine Routineuntersuchungsmethode. Durch Darstellung des Untersuchungsergebnisses nach Art der abgebildeten Diagramme läßt sich der Schweregrad der Erkrankung und die Lokalisation der betroffenen Muskulatur leicht und schnell

ablesen. Schwierigkeiten können sich aus mangelndem Sprachverständnis bei der Untersuchung, z.B. von Ausländern, ergeben, da zur Durchführung der Untersuchung die Mitarbeit der untersuchten Person Voraussetzung ist. Deshalb ist auch die Untersuchung von sehr jungen Kindern gar nicht, oder nur eingeschränkt möglich.

Vier Mütter von Duchenne-Patienten wurden ebenfalls untersucht. Dabei fand sich bei der Mutter des Patienten Nr. 1 eine geringgradige Schwäche der Halsbeuger, der Beckenheber, der Hüftstrecker und des M. pectoralis major. Sie wies außerdem eine leichte Erhöhung der Serum-CPK auf 366 auf. Bei den drei anderen Müttern waren weder Muskelschwächen noch pathologische Serumenzymerhöhungen festzustellen.

Bei dem älteren Bruder des Patienten Nr. 1 ergab sich eine etwas ausgeprägtere Schwäche der seitlichen Beckenheber und eine leichte Erhöhung der Serum-CPK auf 137 und der LDH auf 271.

Diese Ergebnisse bestätigten den Verdacht, daß es sich bei den Patienten Nr. 4, 7 und 8 um Neumutationen handelt. Andererseits kann hierdurch die Beobachtung von Roses et al. (1977), die in ihrem Untersuchungsgut in der Gruppe der möglichen Neumutationen Muskelschwächen mit der gleichen Häufigkeit feststellten, wie in der Gruppe der bekannten Konduktorinnen, nicht bestätigt werden. Gegen die Möglichkeit, daß die mangelnde Erfahrung des

Untersuchers Ursache für nicht festgestellte Muskelschwächen sein könnte, spricht die Tatsache, daß im Fall der Mutter des Patienten Nr. 1, die als wahrscheinliche Konkudktorin angesehen werden muß, da außerdem ein weiterer Sohn als präklinischer Fall diagnostiziert wurde (Patient Nr. 17), leichte bis deutliche Schwächen einzelner Muskeln erkannt wurden.

Insgesamt erscheint die manuelle Muskelfunktionsprüfung nach Daniels und Worthingham als außerordentlich brauchbare Methode, die einerseits die Forderung nach leichter Durchführbarkeit ohne wesentliche Hilfsmittel erfüllt und andererseits ausreichend objektive Untersuchungsergebnisse liefert.

## E. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei Teile. Im ersten Teil werden, nach einem kurzen geschichtlichen Überblick über die Anfänge und die Weiterentwicklung der Muskeldystrophieforschung seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts, die Probleme der Einteilung und Klassifizierung der "klassischen" Muskeldystrophien erläutert. Hierunter sind diejenigen Formen zu verstehen, die erst im Laufe des Lebens auftreten und an den Muskeln des Schulter- oder Beckengürtels und den proximalen Gliedmaßenmuskeln beginnen.

Das klinische Bild wird in Erstsymptomatik und typischem Verlauf, sowie den speziellen Untersuchungsbefunden für die einzelnen Dystrophieformen anhand der Literatur beschrieben. Die makroskopisch- und histologisch - pathologischen Befunde werden aufgeführt und die Wertigkeit der Muskelbiopsie und die mit der Entnahme und Weiterbehandlung der Gewebprobe zusammenhängenden Probleme erläutert. Anschließend werden die Fortschritte, die sich durch die Einführung histochemischer Methoden für die Differentialdiagnose der verschiedenen Formen ergeben haben, ausführlich besprochen.

Die zentrale Frage der Pathogenese der progressiven Muskeldystrophie bleibt trotz intensiver Bemühungen ungeklärt. Die drei Theorien die, hierzu aufgestellt wurden, nämlich die vaskuläre, die neurogene und die myogene Hypothese,

werden im Einzelnen beschrieben und die große Anzahl der für oder gegen die jeweilige Theorie sprechenden Veröffentlichungen dargelegt.

Wegen der unklaren Pathogenese bestehen bisher keine kausalen Behandlungsmöglichkeiten. Erfolge der physikalischen Therapie und von orthopädischen Maßnahmen werden erläutert, und es wird auf die Wichtigkeit der Prophylaxe von pulmonalen Infektionen hingewiesen.

Wegen der mangelnden Therapiemöglichkeiten kommt der genetischen Beratung und damit der Konduktorinnenermittlung eine besondere Bedeutung zu. Die vielfältigen Untersuchungen zur Heterozygotenerfassung werden dargestellt und die Bedeutung und Wirksamkeit der Erbberatung diskutiert.

Das Prinzip eines Suchtests zur Erkennung präklinischer Duchenne-Fälle wird erläutert und Wert und Möglichkeiten eines routinemäßigen Neugeborenencreenings diskutiert. Pränatale Diagnosemöglichkeiten wurden bisher nicht gefunden.

Im zweiten Teil der Arbeit werden die Ergebnisse der Erstuntersuchung, der Verlaufsberichte und der Nachuntersuchung von insgesamt 46 Muskeldystrophie-Patienten zusammengestellt und erläutert.

Es handelte sich um 31 Patienten des Typs Duchenne, drei des Typs Becker, drei des Gliedergürteltyps sowie zwei Congenitale Myopathien und zwei präklinische Fälle. Bei

fünf Patienten war eine eindeutige Zuordnung nicht möglich.

Hinweise auf eine Vererbung ergaben sich bei fast einem Drittel der Duchenne-Fälle, bei einem von drei Patienten des Becker-Typs und bei zwei von drei Patienten des Gliedergürteltyps. Das Erkrankungsalter lag bei 38 Patienten zwischen dem ersten und vierten Lebensjahr. Bei sechs Duchenne-, einem Becker- und einem unklaren Fall wurde dieser Zeitpunkt später angegeben. Als primäre Lokalisation der Muskelschwäche wurde in fast allen Fällen der Beckengürtel angegeben. Lediglich bei je einem Duchenne- und Becker-Fall sowie bei den beiden congenitalen Myopathien war die Schwäche gleichmäßig verteilt und bei weiteren zwei Duchenne-Fällen war zunächst angeblich der Schultergürtel betroffen. Der Verlust der Gehfähigkeit trat bei den Duchenne-Patienten im Durchschnitt mit 9.3 Jahren ein, das durchschnittliche Sterbealter lag bei 15.6 Jahren. Bei der frühen klinischen Symptomatik standen im Vordergrund: Pseudohypertrophien besonders der Waden, erschwertes Aufrichten aus der Rückenlage, Schwierigkeiten beim Treppensteigen, Ganganomalien, häufige Stürze, Reflexminderungen und eine Hyperlordose der Lendenwirbelsäule. Das EKG zeigte nur bei acht von 19 Duchenne-Patienten einen unauffälligen Befund, obwohl nur zwei Patienten Hinweise für eine Herzinsuffizienz boten. Von 25 Patienten des Duchenne-Typs wurden Muskelbiospien untersucht. Dabei fanden sich am häufigsten: Faserkaliberschwan-

kungen, bindegewebiger Umbau des Muskelgewebes, Fasernekrosen, binnenständige Kerne und vermehrtes Fettgewebe. Die Untersuchung der Serumenzyme (CPK, GOT, GPT, LDH, Aldolase) ergab beim Typ Duchenne eine pathologische Erhöhung der Werte für die Transaminasen und die LDH in allen Fällen, für die CPK in 93% und für die Aldolase in 77% der Fälle. Beim Typ Becker und den präklinischen Fällen lagen alle Werte über der Norm und bei der Gliedertortel-form waren die GOT, die LDH und die Aldolase in allen, die CPK in zwei von drei und die GPT in einem von zwei Fällen erhöht.

Die Krankheitsgeschichte der acht nachuntersuchten Patienten wird im einzelnen beschrieben und die Ergebnisse der Muskelfunktionsprüfung für jeden Fall auf einem Diagramm dargestellt. Es zeigte sich, daß die angewandte Methode der manuellen Muskelfunktionsprüfung leicht zu erlernen und für den klinischen Gebrauch gut zu verwenden ist. Mit Hilfe der Diagramme läßt sich der Schwerpunkt des dystrophischen Prozesses gut lokalisieren und bei Kontrolluntersuchungen ist ein Vergleich der erhobenen Befunde rasch möglich.

Die Befunde werden mit den Angaben in der Literatur verglichen und verschiedene Möglichkeiten der Muskelkraftmessung diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

- ADORNATO, B.T., CORASH, L., ENGEL, W.K.:  
Erythrocyte survival in Duchenne muscular dystrophy.  
Neurology 27, 1093-1094 (1977)
- ALBERTS, M.C., SAMAHA, F.J.:  
Serum pyruvate kinase in muscle disease and carrier  
states.  
Neurology 24, 462-464 (1974)
- BADER, P.I.:  
Lymphocyte capping in Duchenne muscular dystrophy.  
Lancet, 11, 306 (1979)
- BALLANTYNE, J.P., HANSEN, S.:  
New method for the estimation of the number of  
motor units in a muscle. 2. Duchenne, limb-girdle,  
facioscapulohumeral, and myotonic muscular  
dystrophies.  
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.37, 1195-1201 (1974)
- BECKER, P.E.:  
Dystrophia musculorum progressiva.  
Thieme: Stuttgart, 1953
- BECKER, P.E.:  
Neue Ergebnisse der Genetik der Muskeldystrophien.  
Acta genet.(Basel) 7, 305 (1957)
- BECKER, P.E.:  
Zur Genetik der Muskeldystrophien.  
Arch.Klaus-Stift. Vererb.-Forsch. 33, 32 (1958)
- BECKER, P.E.:  
Neues zur Genetik und Klassifikation der Muskel-  
dystrophien.  
Humangenetik 17, 1-22 (1972)
- BECKER, P.E., KIENER, F.:  
Eine neue x-chromosomale Muskeldystrophie.  
Arch.f.Psychiatr.u.Z.Neur. 193, 427-448 (1955)
- BECKMANN, R.:  
Detection of preclinical Duchenne muscular dystrophy  
and its female carriers.  
In: Muscular Dystrophy 1976. Eds.: G.C. Robin and  
G.F. de Leon.  
Karger: Basel, 1977

- BECKMANN, R., SAUER, M., KETELSEN, U.P., SCHEUERBRANDT, G.:  
Early diagnosis of Duchenne muscular dystrophy.  
Lancet, 1, 105 (1978)
- BECKMANN, R., SCHEURBRANDT, G., ANTONIK, A., ANTONIK, S.:  
Neuer CPK-Massen-Screening-Test zur Früherfassung  
von Muskelkrankheiten.  
Fortschr.Med. 92, 1348-1454 (1974a)
- BECKMANN, R., SCHEUERBRANDT, G., ANTONIK, A., ANTONIK, S.:  
Ein neuer Kreatinkinasetest.  
Kinderarzt 5, 731 (1974b)
- BECKMANN, R., SCHEUERBRANDT, G.:  
Screening auf erhöhte CPK-Aktivitäten zur Früherkennung  
der Duchenne-Muskeldystrophie. Ergebnisse einer Studie  
an Blutproben von 16.520 Neugeborenen.  
Kinderarzt 7, 1267 (1976)
- BECKMANN, R., SCHMIT, B.:  
Das Herz bei Muskelerkrankungen.  
Teil 1: Muskeldystrophien, besonders Duchenne-Muskel-  
dystrophie.  
Med.Klin. 71, 1135-1145 (1976)
- BERGER, O.:  
Über Pseudohypertrophie der Muskeln.  
Arch.Psychiat.Nervenkr. 14, 625 (1883)
- BETHLEM, J.:  
Myopathies.  
North-Holland Publishing Comp., Amsterdam, 1977
- BING, R.:  
Kongenitale, heredofamiliäre und neuromuskuläre  
Erkrankungen.  
In: Bergmann und Staehlin: Handbuch der inneren  
Medizin, Bd. IV.  
Springer: Berlin, 1926
- BISHOP, A., GALLUP, B., SKEATE, Y. et al.:  
Morphological studies on normal and diseased human  
muscle in culture.  
J. Neurol. Sci. 13, 333-350 (1971)
- BOAS, E.P., LOWENBERG, H.:  
The heart in progressive muscular dystrophy.  
Arch.intern.Med. 47, 376 (1931)
- BODENSTEINER, J.B., ZELLWEGER, H.:  
Creatine phosphokinase in normal neonates and young  
infants.  
J.Lab.Clin.Med. 77, 833-858 (1971)

- BONILLA, E., SCHOTLAND, D.L., WAKAYAMA, Y.:  
Application of lectin cytochemistry to the study of  
human neuromuscular disease.  
Muscle and Nerve 3, 28-35 (1980)
- BONSETT, C.A.:  
Pseudohypertrophic muscular dystrophy.  
Neurology 13, 728 (1963)
- BOTHELHO, S.Y., BECKETT, S.B., BENDLER, E.:  
Mechanical and electrical responses of intact thenar  
muscles to indirect stimuli: Study of patients with  
pseudohypertrophic muscular dystrophy.  
Neurology 10, 601-612 (1960)
- BOURNE, G.H., GOLARZ, M.N.:  
Human muscular dystrophy as an aberration of the  
connective tissue.  
Nature 183, 1741 (1959)
- BRADLEY, W.G., FULTHORPE, J.J.:  
Studies of sarcolemmal integrity in myopathic muscle.  
Neurology 26, 670-677 (1978)
- BRADLEY, W.G., GARDNER-MEDWIN, D., HAGGITH, J., WALTON, J.N.,  
HESP, R.:  
Duchenne muscular dystrophy. Use of Rubidium chloride  
Rb 86 in detection of carriers of the gene.  
Arch.Neurol. 25, 193 (1971)
- BRADLEY, W.G., O'BRIAN, M.D., WALDER, D.N. et al.:  
Failure to confirm a vascular cause of muscular  
dystrophy.  
Arch.Neurol. 31, 466-473 (1975)
- BROOKE, M.H., ENGEL, W.K.:  
The histologic diagnosis of neuromuscular diseases:  
A review of 79 biopsies.  
Arch.Phys.Med.Rehabil. 47, 99-121 (1966)
- BROOKE, M.H., KAISER, K.K.:  
Muscle fiber types: How many and what kind?  
Arch.Neurol. 23, 369-379 (1970)
- BRUGSCH, J., BROCKMANN-ROHNE, K.:  
Untersuchungen zur klinischen Problematik der  
progressiven Muskeldystrophie.  
G. Thieme: Leipzig, 1958
- BUCHTHAL, F., ROSENFALCK, A.:  
Spontaneous electrical activity of human muscle.  
Electroenceph.Clin.Neurophys. 20, 321-336 (1966)

- BUCHTHAL, F., SCHMALBRUCH, H., KAMIENIECKA, Z.:  
Contraction times and fiber types in patients with  
progressive muscular dystrophy.  
Neurology 21, 131-139 (1971)
- BULLER, A., ECCLES, J.C., ECCLES, R.M.:  
Interaction between motoneurons and muscles in respect  
of the characteristic speeds of their responses.  
J.Physiol. 150, 417-439 (1960)
- BURT, D., EMERY, A.E.H.:  
Serum LDH-5 in carriers of Duchenne muscular dystrophy.  
Neurology 29, 239-241 (1979)
- CARPENTER, S., KARPATI, G.:  
Duchenne muscular dystrophy. Plasma membrane loss  
initiates muscle cell necrosis unless it is repaired.  
Brain 102, 147-161 (1979)
- CHAZOT, G., ROURMIS, Y., ROBERT, J.M. et al.:  
Modifications de l'activité de la creatine phosphokinase  
sérique sous l'influence du gluconate de lithium dans  
la myopathies de Duchenne.  
Lyon. Med. 228, 421-427 (1972)
- COHEN, L.:  
Serum enzyme lowering and other aspects of diethylstil-  
besterol in Duchenne dystrophy.  
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 140, 830-835 (1972)
- CONRAD, J.T., GLASER, G.H.:  
Neuromuscular fatigue in dystrophic muscle.  
Nature 196, 997 (1962)
- DANIELS, L., WORTHINGHAM, C.:  
Muskelfunktionsprüfung.  
G.Fischer: Stuttgart, 3. Aufl., 1974
- DANOWSKI, T.S.:  
Thyroid therapy, serum creatine phosphokinase and  
other indices in muscular dystrophy.  
Metabolism 13, 1393-1401 (1964)
- DANOWSKI, T.S.:  
Serum creatine phosphokinase in muscular dystrophy  
during iodinated amino acid therapy.  
Metabolism 18, 1-15 (1969)
- DAS, P.K., SEN, S.K.:  
Detection and genetic counselling of subclinical  
and carrier states in Duchenne muscular dystrophy.  
Eur.Neurol. 18, 91-95 (1979)

- DASTUR, D.K., RAZZAK, Z.A.:  
Possible neurogenic factor in muscular dystrophy: its  
similarity to denervation atrophy.  
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.36, 399-410 (1973)
- DAVIE, A.M., EMERY, A.E.H.:  
Estimation of proportion of new mutants among cases  
of Duchenne muscular dystrophy.  
J.Med.Genet. 15, 339-345 (1978)
- DEMOS, J.:  
Mesure des temps de circulation chez 79 myopathies.  
Rev.franc.Étud.clin.biol. 6, 876-887 (1961)
- DRACHMAN, D.B., TOYKA, K.V., MYER, E.:  
Prednisone in Duchenne muscular dystrophy.  
Lancet 2, 1409-1412 (1974)
- DREYFUS, J.C., SCHAPIRA, G., DEMOS, J.:  
Étude de la creatine-kinase serique chez les myopathes  
et leur familles.  
Rev.franc.Étud.clin.biol. 5, 384 (1960)
- DRUMMOND, L.M.:  
Creatine phosphokinase levels in the newborn and their  
use in screening for Duchenne muscular dystrophy.  
Arch.Dis.Child.54, 362-366 (1979)
- DUBOWITZ, V.:  
Progressive Muscular Dystrophy in Childhood.  
MD Thesis, University of Cape Town, 1960
- DUBOWITZ, V.:  
Myopathic changes in a muscular dystrophy carrier..  
J.Neurol.Neurosurg.Psych. 26, 322 (1963)
- DUBOWITZ, V.:  
The reflexes in progressive muscular dystrophy.  
Dev.Med. Child Neurol. 6, 621 (1964)
- DUBOWITZ, V.:  
Infantile muscular atrophy. A seven year study with  
particular reference to a slowly progressive form.  
Rev.Neurol.Psychiat. 110, 558 (1964)
- DUBOWITZ, V.:  
Intellectual impairment in muscular dystrophy.  
Arch.Dis.Child. 40, 296-301 (1965)
- DUBOWITZ, V.:  
Carrier detection and genetic counselling in Duchenne  
dystrophy.  
Dev.Med. Child.Neurol.17, 352-368 (1975)

- DUBOWITZ, V.:  
Screening for Duchenne muscular dystrophy.  
Arch.Dis.Child 51, 249-251 (1976)
- DUBOWITZ, V.:  
Genetic miscounselling in muscular dystrophy.  
Arch.Dis.Child 51, 325 (1976)
- DUBOWITZ, V.:  
Mental retardation in Duchenne muscular dystrophy.  
In: Pathogenesis of human muscular dystrophies  
(Ed.: L.P. Rowland) S. 688-694  
Excerpta Medica, Amsterdam, 1977
- DUBOWITZ, V.:  
Contribution on histochemistry to the diagnosis of  
muscle pathology.  
In: Muscular Dystrophy 1976 (Eds.: G.C. Robin and  
G.F. de Leon)  
Karger: Basel, 1977
- DUBOWITZ, V.:  
Muscle disorders in childhood.  
W.B. Saunders Comp.: London, 1978
- DUBOWITZ, V., BROOKE, M.H.:  
Muscle Biopsy: A modern approach.  
W.B. Saunders Comp.: London, 1973
- DUBOWITZ, V., CHROME, L.:  
The central nervous system in Duchenne muscular dystrophy.  
Brain 92, 805-808 (1969)
- DUCHENNE, G.-B.:  
De l'électrisation localisée et son application à  
la pathologie et à la thérapeutique.  
Bailliere et Fils: Paris, 2. Aufl., 1861
- DUCHENNE, G.-B.:  
Recherches sur la paralysie musculaire pseudo-  
hypertrophique ou paralysie myosclerotique.  
Arch.Gén.Méd. 6.ser.,11: 5, 179,305,421,552 (1868)
- DUCHENNE, G.-B.:  
De l'électrisation localisée et son application à  
la pathologie et à la thérapeutique.  
Bailliere et Fils: Paris, 3. Aufl., 1872
- DURMIN, R.E., ZISKA, J.H., ZELLWEGGER, H.:  
Observation on the electrocardiogram in Duchenne's  
progressive muscular dystrophy.  
Helv.paediat.Acta 26, 331-339 (1971)

- EBASHI, S., TOYOKURA, Y., MOMOI, H.:  
High creatine phosphokinase activity of sera of  
progressive muscular dystrophy.  
J.Biochem. 46, 103-104 (1959)
- EDWARDS, R.H.T., McDONNELL, M.:  
Hand-held dynamometer for evaluating voluntary-muscle  
function.  
Lancet 2, 757-758 (1974)
- EDWARDS, R.H.T., YOUNG, A., HOSKING, G.P., JONES, D.A.:  
Humans skeletal muscle function: description of tests  
and normal values.  
Clin.Sci.Molec.Med. 52, 283-290 (1977)
- EMERY, A.E.H.:  
Clinical manifestations in two carriers of Duchenne  
muscular dystrophy.  
Lancet 1, 1126 (1963)
- EMERY, A.E.H.:  
Muscle histology in carriers of Duchenne muscular  
dystrophy.  
J.Med.Gen. 2, 1 (1965)
- ERMERY, A.E.H.:  
Abnormalities of the electrocardiogram in female  
carriers of Duchenne muscular dystrophy.  
Brit.Med.J. 2, 418-420 (1969)
- EMERY, A.E.H.:  
Abnormalities of the electrocardiogram in hereditary  
myopathies.  
J.Med.Gen. 9, 8-12 (1972)
- EMERY, A.E.H.:  
Muscle histology and creatine kinase levels in the  
foetus in Duchenne muscular dystrophy.  
Nature 266, 472 (1977)
- EMERY, A.E.H., DREIFUSS, F.E.:  
Unusual type of benign x-linked muscular dystrophy.  
J.Neurol. 29, 343 (1966)
- EMERY, A.E.H., SCHELLING, J.L.:  
Limb blood flow in patients and carriers of Duchenne  
muscular dystrophy.  
Acta genet.Statist.med. 15, 337-344 (1965)
- EMERY, A.E.H., SKINNER, R.:  
Clinical studies in benign (Becker type) x-linked  
muscular dystrophy.  
Clin.Gen. 10, 189-201 (1976)

- EMERY, A.E.H., SMITH, C.A.B., SANGER, R.:  
The linkage relations of the loci for benign (Becker type) x-borne muscular dystrophy, colour blindness and the xg blood groups.  
Ann.Hum.Genet.(Lond.) 32, 261-267 (1969)
- ENGEL, W.K.:  
Muscle target fibers, a newly recognized sig of denervation.  
Nature 191, 389-390 (1961)
- ENGEL, W.K.:  
Muscle biopsies in neuromuscular disease.  
Ped.Clin.North Am. 14, 963 (1967)
- ENGEL, W.K.:  
Integrative histochemical approach to the defect of Duchenne muscular dystrophy.  
In: L.P. Rowland (Edit.): Exploratory Concepts in Muscular Dystrophy III, S. 277-309.  
Excerpta Medica: Amsterdam, 1977
- ENGEL, W.K.:  
Investigative approach to the muscular dystrophies.  
In: Advances in Neurology, Bd. XVII (Eds.: R.C. Griggs, R.T. Moxley), S. 197-226  
Raven: New York, 1977
- ERB, W.H.:  
Über die "juvenile Form" der progressiven Muskelatrophie; ihre Beziehung zur sogenannten Pseudohypertrophie der Muskeln.  
Dtsch.Arch.klin.Med. 34, 467-519 (1884)
- ERB, W.H.:  
Dystrophia muscularis progressiva. Klinische und pathologisch-anatomische Studien.  
Dtsch.Z.Nervenheilk. 1: 13, 173 (1891)
- FURUKAWA, T., PETER, J.B.:  
Superprecipitation and ATPase activity of myosin B in Duchenne muscular dystrophy.  
Neurology 21, 920-924 (1971)
- FURUKAWA, T., PETER, J.B.:  
Muscular dystrophy and other myopathies: Troponin activity of natural actomyosin from skeletal muscle.  
Arch.Neurol. 26, 385-390 (1972)
- GADERMANN, E., BECKMANN, R.:  
Beziehungen zwischen progressiver Muskeldystrophie Erb und Herzmuskel, unter besonderer Berücksichtigung klinischer und elektrokardiographischer Befunde.  
Klin.Wschr. 29, 493 (1958)

- GAILANI, S., DANOWSKI, T.S. FISHER, D.S.:  
Muscular dystrophy. Catheterization studies indicating  
latent congestive heart failure.  
Circulation 17, 583 (1958)
- GARDNER-MEDWIN, D.:  
Mutation rate in Duchenne type of muscular dystrophy.  
J.Med.Genet. 7, 334 (1970)
- GARDNER-MEDWIN, D.:  
Duchenne muscular dystrophy. Early diagnosis and  
screening.  
Arch.Dis.Child. 51, 982-983 (1976)
- GILBOA, N., SWANSON, J.R.:  
Serum creatine phosphokinase in normal newborns.  
Arch.Dis.Child. 51, 283 (1976)
- GILROY, J., CAHALAN, J.L., BERMAN, R., NEWMAN, M.:  
Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's  
progressive muscular dystrophy.  
Circulation 27, 484 (1963)
- GOLBUS, M.S., STEPHENS, J.D., MAHONEY, M.J., HOBBS, J.C.,  
HASELTINE, F.P., CASKEY, C.T., BANKER, B.Q.:  
Failure of fetal creatine phosphokinase as a diagnostic  
indicator of Duchenne muscular dystrophy.  
N.Engl.J.Med. 300, 860-861 (1979)
- GOTO, I., PETERS, H.A.:  
Creatine phosphokinase in neuromuscular diseases.  
Arch.Neurol. 16, 529-535 (1967)
- GOWERS, W.R.:  
Pseudohypertrophic muscular paralysis. A clinical  
lecture.  
J. and A. Churchill: London, 1879
- GRAMPP, W., HARRIS, J.B., THESLEFF, S.:  
Inhibition of denervation changes in skeletal muscle  
by blockers of protein synthesis.  
J.Physiol. 221, 743-754 (1972)
- GRASSI, E., LUCCI, B., MARCHINI, C., OTTONELLO, S., et al.:  
Deformed erythrocytes in muscular dystrophies.  
Neurology 28, 842-844 (1978)
- GREENFIELD, J.G., SHY, G.M., ALVORD, E.C.jr., BERG, L.:  
An Atlas of Muscle Pathology in Neuromuscular Diseases.  
Livingstone: Edinburgh, London, 1957
- GRIGGS, R.C., REEVES, W., MOXLEY III, R.T.:  
The heart in Duchenne dystrophy.  
In: Pathogenesis of human muscular dystrophies.  
(Ed.: L.P. Rowland)  
Excerpta Medica: Amsterdam, 1977

- GRUNDMANN, E., BECKMANN, R.:  
Zur pathologischen Anatomie der Dystrophia musculorum  
progressiva.  
Beitr.path.Anat. 127, 335 (1963)
- HARRIS, J., WILSON, P.:  
Denervation in murine dystrophy.  
Nature 229, 61 (1971)
- HATHAWAY, P.W., ENGEL, W.K., ZELLWEGER, H.:  
Experimental myopathie after microarterial embolization.  
Comparison with childhood x-linked pseudohypertrophic  
muscular dystrophy.  
Arch.Neurol. 22, 365 (1970)
- HAUSER, S., WEINER, H., AULT, K., UNANUE, E.:  
Lymphocyte capping in Duchenne muscular dystrophy.  
N.Engl.J.Med. 300, 861 (1979)
- HAUSER, S.L., WEINER, H.L., BRESNAN, M.J., AULT, K.A.:  
Lymphocyte capping in muscular dystrophy.  
Neurology 29, 1419-1421 (1979)
- HAUSMANOWA - PETRUSEWICZ, I.:  
Abgrenzung der progressiven Muskeldystrophie von den  
entzündlichen Muskelerkrankungen.  
In: Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie.  
Hrsg.: E. Kuhn, S. 155  
Springer: Berlin-Heidelberg-New York, 1966
- HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, I., NIEBROJ-DOBOCZ, I., BORKOWSKA, J.:  
Carrier detection in Duchenne dystrophy.  
In: Pathogenesis of Human Muscular Dystrophy  
(Ed.: L.P. Rowland), S. 32-41  
Excerpta Medica: Amsterdam, 1977
- HENSON, T.E., MULLER, J., DE MYER, W.E.:  
Hereditary myopathie limited to females.  
Arch.Neurol. 17, 238-247 (1967)
- HEUCH, I., LI, F.H.J.:  
"PEDIG" - a computer programme for calculation of  
genotype probabilities using phenotype information.  
Clin.Genet. 3, 501 (1972)
- HEYCK, H., LAUDAHN, G.:  
Fermentchemische Serumbefunde bei Myopathien.  
In: Myopathien. Genetik, Biochemie, Pathologie, Klinik  
und Therapie unter besonderer Berücksichtigung des  
Kindesalters (Ed.: R.Beckmann), S. 176-187  
Thieme: Stuttgart, 1965

- HEYCK, H., LAUDAHN, G.:  
Die progressiv-dystrophischen Myopathien.  
Springer: Berlin-Heidelberg-New York, 1969
- HEYCK, H., LÜDERS, C.J., LAUDAHN, G.:  
Beiträge zur Dystrophia musculorum progressiva.  
V. Histopathologische Befunde im präklinischen  
Stadium der Dystrophia musculorum progressiva  
Typ Duchenne.  
Klin.Wschr.33, 813 (1966)
- HEYMSFIELD, S.B., McNISH, T., PERKINS, J.V., FELNER, J.M.:  
Sequence of cardiac changes in Duchenne muscle  
dystrophy.  
Am.Heart.J. 95, 283-294 (1978)
- HIDITCH, T.E., SWEETING, J.C., THOMSON, W.H.:  
Rubidium and detection of Duchenne carriers.  
Lancet, 11, 323 (1973)
- HO, A.D., REITTER, B., STOJAKOWITS, S., FIEHN, W., WEISSER, J.:  
Capping of lymphocytes for carrier detection in  
Duchenne muscular dystrophy: technical problems and  
a review of the literature.  
Eur.J.Pediatr. 134, 211-216 (1980)
- HOFMANN, W.W., BIRNBERGER, K.L., HARLACHER, A., et al.:  
Normal and dystrophic human muscle in vitro: An  
argument against denervation.  
Exp.Neurol. 39, 249-260 (1973)
- HOOEY, M.A., JERRY, L.M.:  
The cardiomyopathy of muscular dystrophy.  
Report of two cases with a review of the literature.  
Canad.med.Ass.J. 90, 771 (1964)
- HOOSHMAND, H., DOVE, J., SUTER, C.:  
The use of serum lactate dehydrogenase isoenzymes  
in the diagnosis of muscle diseases.  
Neurology 19, 26-31 (1969)
- HOSKING, G.P., BHAT, U.S., DUBOWITZ, V., EDWARDS, R.H.T.:  
Measurements of muscle strength and performance in  
children with normal and diseased muscle.  
Arch.Dis.Child. 51, 957-963 (1976)
- HOSKING, G.P., YOUNG, A., DUBOWITZ, V., RICHARD, H.T.:  
Tests of skeletal muscle function in children.  
Arch.Dis.Child. 53, 224-229 (1978)
- HOWLAND, J.L.:  
Abnormal potassium conductance associated with  
genetic muscular dystrophy.  
Nature 251, 724-725 (1974)

- HULL, K.L.jr., ROSES, A.D.:  
Stoichiometry of sodium and potassium transport in erythrocytes from patients with myotonic muscular dystrophy.  
J.Physiol.(Lond.) 254, 169-181 (1976)
- IDDINGS, M.D., SMITH, L.K., SPENCER, W.A.:  
Muscle testing: Part 2. Rehability in clinical use.  
Phys.Ther.41, 249-256 (1961)
- IONASESCU, V.:  
Distinction between Duchenne and other muscular dystrophies by ribosomal protein synthesis.  
J.Med. Genet. 12, 49-54 (1975)
- IONASESCU, V., ZELLWEGER, H., CONWAY, T.W.:  
A new approach for carrier detection of Duchenne muscular dystrophy.  
Neurology 21, 703 (1971)
- IONASESCU, V., ZELLWEGER, H., CONWAY, T.W.:  
Ribosomal protein synthesis in Duchenne muscular dystrophy.  
Arch.Biochem.Biophys. 144, 51 (1971)
- IONASESCU, V., ZELLWEGER, H., SHIRK, P., CONWAY, T.W.:  
Identification of carriers of Duchenne muscular dystrophy by muscle protein synthesis.  
Neurology 23, 497 (1973)
- IRVIN, D., REBEIZ, J.J., TOMLINSON, B.E.:  
The number of limb motor neurones in the individual segments of the human lumbosacral spinal cord.  
J.Neurol.Sci. 21, 305 (1974)
- ISHIKAWA, K., YANAGISAWA, A., ISHIHARA, T., TAMURA, T., INONE, M.:  
Sequential changes of orthogonal electrocardiograms in progressive muscular dystrophy of the Duchenne type.  
Am.Heart J. 98, 73-83 (1979)
- JELLETT, L.B., KENNEDY, M.C., GOLDBLATT, E.:  
Duchenne pseudohypertrophic muscular dystrophy: A clinical and electrocardiographic study of patients and female carriers.  
Aust.NZ.J.Med. 4,41-47 (1974)
- JERUSALEM, F.:  
Progressive Muskeldystrophie.  
In: Muskelerkrankungen (Ed.: F. Jerusalem) S. 161-189  
Thieme: Stuttgart, 1979

- JERUSALEM, F., ENGEL, A.G., GOMEZ, M.R.:  
Duchenne dystrophy. II. Morphometric studies of motor end-plate fine structure.  
Brain 97, 123-130 (1974)
- JOHNSON, M.A., MONTGOMERY, A.:  
Paralytic reinnervation in normal and myopathic (BIO 14.6) hamsters.  
J.Neurol.Sci.27, 201-215 (1976)
- KAPUŚCIŃSKA, B., KAPUŚCIŃSKI, A., STROIŃSKA, B.:  
Determination of blood flow in muscles using radioactive Xenon ( $^{133}\text{Xe}$ ) in cases of progressive muscular dystrophy.  
Pol.med.J. 9, 506-511 (1970)
- KAR, N.C., PEARSON, C.M.:  
Muscular dystrophy and activation of proteinases.  
Muscle and Nerve 1, 308-313 (1978)
- KARPATI, G., CARPENTER, S., MELMED, C., EISEN, A.:  
Experimental ischemic myopathy.  
J.Neurol.Sci. 23, 129-161 (1974)
- KOEHLER, J.:  
Blood vessel structure in Duchenne muscular dystrophy.  
I. Light and electron microscopic observations in resting muscle.  
Neurology 27, 861-868 (1977)
- KOVICK, R.B., FOGELMAN, A.M., ABBASI, A.S., PETER, J.B., PEARCE, M.L.:  
Echocardiographic evaluation of posterior left ventricular wall motion in muscular dystrophy.  
Circulation 52, 447 (1975)
- KUNZE, D., REICHMANN, G., EGGER, E., LEUSCHNER, G., ECKHARDT, H.:  
Erythrozytenlipide bei Muskeldystrophie.  
Clin.Chem.Acta 43, 333-341 (1973)
- KUNZE, K., BERK, H.:  
Studies on neuromuscular diseases.  
In: Kunze und Desmedt: Proc.Int.Symp.Giessen 1973,S.82  
Karger: Basel, 1975
- KURÉ, K., OKINAKA, S.:  
Behandlung der Dystrophia musculorum progressiva durch kombinierte Injektionen von Adrenalin und Pilocarpin.  
Klin.Wschr. 9, 1168-1170 (1930)

- KUROIWA, Y., MIYAZAKI, T.:  
Epidemiological study of myopathy in Japan.  
In: Exploratory concepts in muscular dystrophy and related disorders (Ed. A.T. Milhorat). Int.Congr.Ser. 147, S. 98  
Excerpta Medica: Amsterdam, 1967
- LANDOUZY, L., DÉJÉRINE, G.:  
De la myopathie atrophique progressive (myopathie héréditaire) débutant, dans l'enfance, par la face, sans altération du système nerveux.  
C.R.Acad.Sci.(Paris) 98, 53 (1884)
- LANE, R.J.M., GARDNER-MEDWIN, D., ROSES, A.D.:  
Electrocardiographic abnormalities in carriers of Duchenne muscular dystrophy.  
Neurology 30, 497-501 (1980)
- LAW, P.K., COSMOS, E., BUTLER, J., McCOMAS, A.J.:  
The absence of dystrophic characteristics in normal muscles successfully cross-reinnervated by nerves of dystrophic genotype: Physiological and cytochemical study of crossed solei of normal and dystrophic parabiotic mice.  
Exp.Neurol. 51, 1-21 (1976)
- LEINONEN, H., JUNTUNEN, J., SOMER, H., RAPOLA, J.:  
Capillary circulation and morphology in Duchenne muscular dystrophy.  
Eur.Neurol. 18, 249-255 (1979)
- LEYDEN, E.:  
Klinik der Rückenmarkskrankheiten, S. 447  
Hirschwald: Berlin, 2. Aufl. 1876
- LICHTHEIM, L.:  
Progressive Muskelatrophie ohne Erkrankung der Vorderhörner des Rückenmarks.  
Arch.Psychiatr.Nervenkr. 8, 521 (1878)
- LILIENFELD, A.M., JACOBS, M., WILLIS, M.:  
Study of the reproducibility of muscle testing and certain other aspects of muscle scoring.  
Phys.Ther. 34, 279 (1954)
- LYON, M.F.:  
Sex chromatin and gen action in the mammalian x-chromosome.  
Amer.J.hum.Genet. 14, 135 (1962)

- MARSH, G.G., MUNSAT, T.L.:  
Evidence for early impairment of verbal intelligence  
in Duchenne muscular dystrophy.  
Arch.Dis.Child 49, 118-122 (1974)
- MATHESON, D.W., ENGEL, W.K., DERRER, E.C.:  
Erythrocyte shape in Duchenne muscular dystrophy.  
Neurology 26, 1182-1183 (1976)
- MATHESON, D.W., HOWLAND, J.L.:  
Erythrocyte deformation in human muscular dystrophy.  
Science 184, 165-166 (1974)
- MATSUDA, M., AKATSUKA, N., YAMAGUSHI, T., et al.:  
Systolic time intervals in patients with progressive  
muscular dystrophy of the Duchenne type.  
Jap. Heart. J. 18 (5), 638-651 (1977)
- MATSUO, S., OKU, Y., OSHIBUSHI, R., HASHIBA, K.:  
Systolic time intervals in progressive muscular  
dystrophy.  
Jap. Heart J. 20(1), 23-32 (1979)
- Di MAURO, S., ROWLAND, L.P.:  
Urinary excretion of carnitine in Duchenne muscular  
dystrophy.  
Arch.Neurol. 33, 204-205 (1976)
- MAWATARI, S., MIRANDA, A., ROWLAND, L.P.:  
Adenyl cyclase abnormality in Duchenne muscular  
dystrophy: muscle cells in culture.  
Neurology 26, 1021-1026 (1976)
- MAWATARI, S., TAKAGI, A., ROWLAND, L.P.:  
Adenyl cyclase in normal and pathologic human muscle.  
Arch.Neurol. 30, 96-102 (1974)
- McCOMAS, A.J., CAMPBELL, M.J., SICA, R.E.P.:  
Electrophysiological study of dystrophin myotonia.  
J.Neurol. Neurosurg.Psychiat.34, 132-139 (1971a)
- McCOMAS, A.J., FAWCETT, P.R.W., CAMPBELL, M.J., SICA, R.E.P.:  
Electrophysiological estimation of the number of motor  
units within a human muscle.  
J.Neurol. Neurosurg.Psychiat.34, 121-131 (1971b)
- McCOMAS, A.J., SICA, R.E., CAMPBELL, M.J.:  
"Sick" motoneurons. A unifying concept of muscle  
disease.  
Lancet 1, 321-325 (1971c)
- McCOMAS, A.J., SICA, R.E., CURRIE, S.:  
Muscular dystrophy: Evidence for a neural factor.  
Nature 226, 1263 (1970)

- McCOMAS, A.J., SICA, R.E.P., CURRIE, S.:  
An electrophysiological study of Duchenne muscular dystrophy.  
J.Neurol. Neurosurg.Psychiat. 34, 461-468 (1971d)
- McCOMAS, A.J., THOMAS, H.C.:  
A study of the muscle twitch in the Duchenne type of muscular dystrophy.  
J.Neurol.Sci. 7, 309-312 (1968)
- McCORMICK, D., ALLEN, J.V.:  
Serum creatine phosphokinase in the detection of carriers of Duchenne's muscular dystrophy in Northern Ireland.  
Ulster Med.J. 45, 79 (1976)
- MENDELL, J.R., ENGEL, W.K., DERRER, E.C.:  
Duchenne muscular dystrophy: Functional ischemia reproduce its characteristics lesions.  
Science 172, 1143-1145 (1971)
- MENDELL, J.R., ENGEL, W.K., DERRER, E.C.:  
Increased plasma enzyme concentrations in rats with functional ischemia of muscle provide a possible model of Duchenne muscular dystrophy.  
Nature 239, 522-524 (1972)
- MENDELL, J.R., PARKER, J.M.:  
Proximal myopathy simulation Duchenne dystrophy induced by a combination of imipramine and serotonin.  
Neurology 24, 353 (1974)
- MENDELL, J.R., WIECHERS, D.O.:  
Lack of benefit of allopurinol in Duchenne dystrophy.  
Muscle and Nerve 2, 53-56 (1979)
- MENKES, J.H.:  
Textbook of Child Neurology.  
Lea und Febiger: Philadelphia, 1980
- MERYON, E.:  
On granular and fatty degeneration of the voluntary muscles.  
Med.-chir. Trans. 35, 73 (1852)
- MEYENBURG, H.v.:  
Über die Bedeutung der Myocarderkrankung bei der progressiven Muskeldystrophie.  
Schweiz.med.Wschr. 1935, 217 (1935)
- MÖBIUS, P.J.:  
Über die hereditären Nervenkrankheiten.  
Sammlung klin.Vorträge 171, 1505 (1879)

- MOKRI, B., ENGEL, A.G.:  
Duchenne dystrophy: Electron microscopic findings pointing to a basis or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber.  
Neurology 25, 111-1120 (1975)
- MORRIS, C.J., RAYBOULD, J.A.:  
Fiber type grouping and end-plate diameter in human skeletal muscle.  
J.Neurol.Sci. 13, 181-187 (1971)
- MORROW, R.S., COHEN, J.:  
The psychosocial factors in muscular dystrophy.  
J.Child Psych.(New York) 3, 70 (1954)
- MORTIER, W.:  
Progressive Muskeldystrophie.  
In: Hopf, H.Ch., Poeck, K., Schliack, H.: Neurologie in Praxis und Klinik. Bd. 2, S. 1.35-1.66  
Thieme: Stuttgart, 1981
- MORTON, N.E., CHUNG, C.S., PETERS, H.A.:  
Genetics of muscular dystrophy.  
In: Muscular Dystrophy in Man and Animals (Eds.: G.H. Bourne and M.N. Golarz)  
Karger: Basel, 1963
- MOSER, H.:  
Heterozygotenerfassung und genetische Beratung bei der progressiven Muskeldystrophie Duchenne.  
Schweiz.Rundschau Med. (PRAXIS) 66, 814-822 (1977)
- MOSER, H., VOGT, J.:  
Follow up study on serum-creatine-kinase in carriers of Duchenne muscular dystrophy.  
Lancet 11, 661 (1974)
- MOSER, H., WIESMANN, U., RICHTERICH, R., ROSSI, E.:  
Progressive Muskeldystrophie. VI. Häufigkeit, Klinik und Genetik der Duchenne-Form.  
Schweiz.med.Wschr. 94, 1610 (1964)
- MUNSAT, T.L., BALOH, R., PEARSON, C.M., et al.:  
Serum enzyme alterations in neuromuscular disorders.  
J.Am.Med.Ass. (JAMA) 226, 1536-1543 (1973)
- MUNSAT, T.L., HUDGSON, P., JOHNSON, M.A.:  
Experimental serotonin myopathy.  
Neurology 27, 772-782 (1977)
- MUNSAT, T.L., PIPER, D., CANCELLA, P., MEDNICK, J.:  
Inflammatory myopathy with facio-scapulo-humeral distribution.  
Neurology 22, 335-347 (1972)

- MURPHY, D.L., MENDELL, J.R., ENGEL, W.K.:  
Serotonin and platelet function in Duchenne muscular dystrophy.  
Arch.Neurol. 28, 239 (1973)
- MURPHY, E.A., MUTALIK, G.S.:  
The application of Bayesian methods in genetic counselling.  
Hum.Hered. 19, 126 (1969)
- MUSCH, B.C., PAPAPETROPOULOS, T.A., McQUEEN, D.A.,  
HUDGSON, P., WEIGHTMAN, D.:  
A comparison of the structure of small blood vessels in normal, denervated and dystrophic human muscle.  
J.Neurol.Sci. 26, 221-234 (1975)
- NAGAI, T., SUGITA, H., IINUMA, T.A., FURUKAWA, T., YASHIRO, S.:  
Body potassium concentration and rubidium metabolism determined by whole-body counting in Duchenne muscular dystrophy and its genetic carrier state.  
J.Nuc.Med. 10, 1 (1969)
- NATRASS, F.J.:  
Primary diseases of muscle.  
In: Modern Trends in Neurology. II. Ser. (Ed.: D. Williams)  
Butterworth: London, 1957
- NEVILLE, H.E., BROOKE, M.H.:  
Central core fibers: structured and unstructured.  
In: International Congress on Muscle Disease, Nov. 1971, Perth, Australia  
Excerpta Medica: Amsterdam, 1971
- NORRIS, F.H., CHATFIELD, P.O.:  
Some electrophysiological aspects of muscular dystrophy.  
Electroenceph.Clin.Neurophys.7, 391 (1955)
- O'BRIEN, M.D., BRADLEY, W.G., MURCHISON, D., JOHNSON, M.,  
WALDER, D.N.:  
An experimental investigation of the vascular hypothesis of the aetiology of muscular dystrophy.  
III. International Congress on Muscle Disease.  
International Congress Series 334.  
Excerpta Medica: Amsterdam, 1974
- OEPKES, C.T., van WEERDEN, T.W.:  
Relaxation time of the adductor pollicis muscle in Duchenne muscular dystrophy carriers: A new method for detecting carriers.  
Neurology 29, 523-524 (1979)
- PANAYIOTOPOULOS, C.P., SCARPALEZOS, S., PAPAPETROPOULOS, T.:  
Electrophysiological estimation of motor units in Duchenne muscular dystrophy.  
N.Neurol.Sci. 23, 89-98 (1974)

- PANAYIOTOPOULOS, C.P., SCARPALEZOS, S.:  
Muscular dystrophies and motoneuron diseases.  
A comparative electrophysiologic study.  
Neurology 26, 721-725 (1976)
- PAPAPETROPOULOS, T.A., BRADLEY, W.G.:  
Spinal motor neurones in murine muscular dystrophy  
and spinal muscular atrophy.  
J.Neurol.Neurosurg.Psych. 35, 60 (1972)
- PAULSON, O.B., ENGEL, A.G., GOMEZ, M.R.:  
Muscle blood flow in Duchenne type muscular dystrophy,  
limb-girdle dystrophy, polymyositis and in normal  
controls.  
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 37, 685-690 (1974)
- PEARCE, J.M.S., PENNINGTON, R.J.T., WALTON, J.N.:  
Serum enzyme studies in muscle disease:  
II. Serum creatine kinase activity in muscular dystrophy  
and in other myopathic and neuropathic disorders.  
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 27, 96-99 (1964)
- PEARSON, C.M.:  
Histopathological features of muscles in the preclinical  
stage of muscular dystrophy.  
Brain 85, 109 (1962)
- PEARSON, C.M.:  
Biochemical and histological features of early  
muscular dystrophy.  
Rev.canad.Biol. 21, 533 (1962)
- PENN, A.S., CLOAK, R.A., ROWLAND, L.P.:  
Myosin from normal and dystrophic human muscle:  
Immunochemical and electrophoretic study.  
Arch.Neurol. 27, 159-173 (1972)
- PERCY, A.K., MILLER, M.E.:  
Reduced deformability of erythrocyte membrane from  
patients with Duchenne muscular dystrophy.  
Nature 258, 147-148 (1976)
- PERKOFF, G.T.:  
Studies of human myoglobin in several diseases of  
muscle.  
N.Eng.J.Med. 270, 263 (1964)
- PERLOFF, J.K., de LEON, A.C.jr., O'DOHERTY, D.:  
The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy.  
Circulation 33, 625-648 (1966)

- PERLOFF, J.K., ROBERTS, W.C., de LEON, A.C.jr.:  
The distinctive electrocardiogram in Duchenne progressive  
muscular dystrophy.  
Am.J.Med.42, 179-188 (1967)
- PERLSTEIN, M.A., GIBBS, F.A., GIBBS, F.W., STEIN, M.D.:  
Electroencephalogram and myopathy. Relation between  
muscular dystrophy and related disorders.  
J.Am.med.Ass. 173, 1329 (1960)
- PERRY, T.B., FRASER, F.C.:  
Variability of serum creatine phosphokinase activity  
in normal women and carriers of the gene for  
Duchenne muscular dystrophy.  
Neurology 23, 1316 (1973)
- PICKARD, N.A., GRUEMER, H.D., VERRIL, H.L. et al.:  
Systemic membrane defect in the proximal muscular  
dystrophies.  
New Eng.J.Med. 299, 841-847 (1978)
- PROBSTFIELD, J.L., WANG, Y., FROM, A.H.L.:  
Cation transport in erythrocytes of Duchenne muscular  
dystrophy.  
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 141, 479-481 (1972)
- PROSSER, E.J., MURPHY, E.G., THOMPSON, M.W.:  
Intelligence and the gene for Duchenne muscular dystrophy.  
Arch.Dis.Child 44, 221-230 (1969)
- RINGEL, S.P., STERN, C.Z., MENANDER, K.B., IONASESCU, V.,  
LAVA, N.S., et al.:  
Randomized double-blind placebo-controlled trials  
of orgetein (superoxide-dismutase) in Duchenne muscular  
dystrophy.  
In: Muscle dystrophy research 1980: Advances and  
new trends. (Eds.: C. Angelini, G.A. Danieli,  
D. Fontanari) S. 198-205  
Excerpta Medica: Amsterdam, 1980
- ROELOFS, R.I., SAAVEDRA de ARANGO, G., LAW, P.K., KINSMAN, D.  
et al.:  
Treatment of Duchenne's muscular dystrophy with penicillamine.  
Results of a double-blind trial.  
Arch.Neurol. 36, 266-268 (1979)
- ROMERO-HERRARA, A.E., LEHMANN, H., TOMLINSON, B.E. et al.:  
Myoglobin in primary disease.  
J.Med.Genet. 10, 309-322 (1973)
- ROSES, M.S., NICHOLSON, M.T., KIRCHER, C.S., ROSES, A.D.:  
Evaluation and detection of Duchenne's and Becker's  
muscular dystrophy carriers by manual muscle testing.  
Neurology 27, 20-25 (1977a)

- ROSES, A.D., NICHOLSON, G.A., ROE, C.R.:  
Screening for Duchenne muscular dystrophy.  
Pediatrics 60, 248-251 (1977b)
- ROSES, A.D., ROSES, M.J., NICHOLSON, G.A., ROE, C.R.:  
Lactate dehydrogenase isoenzyme 5 in detecting  
carriers of Duchenne muscular dystrophy.  
Neurology 27, 414-421 (1977c)
- ROSMAN, N.P.:  
The cerebral defect and myopathy in Duchenne muscular  
dystrophy.  
Neurology 20, 329-336 (1970)
- ROWLAND, L.P.:  
Sick motor neurons and muscle disease.  
Ann. NY Acad.Sci. 228, 281-282 (1974)
- ROWLAND, L.P.:  
Pathogenesis of muscular dystrophies.  
Arch.Neurol. 33, 315-322 (1976)
- ROWLAND, L.P.:  
Biochemistry of muscle membranes in Duchenne muscular  
dystrophy.  
Muscle and Nerve 3, 3-20 (1980)
- ROWLAND, L.P., DUNNE, P.B., PENN, A.S. et al.:  
Myoglobin and muscular dystrophy: Electrophoretic and  
immunochemical study.  
Arch.Neurol. 18, 141-150 (1968)
- RUDOLPH, N., GROSS, R.T.:  
Creatine phosphokinase activity in serum of newborn  
infants as indicator of fetal trauma during birth.  
Pediatrics 38, 1039-1046 (1966)
- SAMAH, F.J.:  
Tropomyosin and troponin in normal and dystrophic  
human muscle.  
Arch.Neurol. 26, 547-550 (1972)
- SAMAH, F.J.:  
Actomyosin alterations in Duchenne muscular dystrophy.  
Arch.Neurol. 28, 405-407 (1973)
- Samah, F.J., GERGELY, J.:  
Biochemical abnormalities of the sarcoplasmatic  
reticulum in muscular dystrophy.  
New Eng.J.Med. 280, 184-188 (1969)

- SANDER, L.J., PERLSTEIN, M.A.:  
Speech mechanism in pseudohypertrophic muscular dystrophy.  
Am.J.Dis.Child. 109, 538 (1965)
- SANDS, M.E., HARRIS, R.:  
Lymphocyte capping and carrier detection in Duchenne muscular dystrophy.  
Lancet, 11, 698 (1979]
- SATO, B., NISHIKIDA, K., SAMUELS, L.T., TYLER, F.H.:  
Electron spin resonance studies of erythrocytes from patients with Duchenne muscular dystrophy.  
J.Clin.Invest. 61, 251-259 (1978)
- SCHMIDT-REDEMANN, B., BECKMANN, R., SCHAUPETER, W.,  
SCHMIDT-REDEMANN, W., VOGT, J.:  
Kardiomyopathie bei Duchennescher Muskeldystrophie.  
Teil 2: Serumenzymatische, vektorkardiographische und echokardiographische Untersuchungen bei 143 Patienten.  
Med.Klin. 73, 1621-1626 (1978)
- SCHOTLAND, D.L., BONILLA, E., van METER, M.:  
Duchenne dystrophy: Alteration in muscle plasma membrane structure.  
Science 196, 1005-1007 (1977)
- SCHWARTZ, M.S., MOOSA, A., DUBOWITZ, V.:  
Correlation of single fiber EMG and muscle histochemistry using an open biopsy recording technique.  
J.Neurol.Sci. 31, 369-378 (1977)
- SEAY, A.R., ZITER, F.A., WU, L.H., WU, J.T.:  
Serum creatine phosphokinase and pyruvate kinase in neuromuscular disorders and Duchenne dystrophy carriers.  
Neurology 28, 1047-1050 (1978)
- SEN, S., DAS, P.K.:  
Steroid-induced CPK estimation - a new diagnostic test for human muscular dystrophy and its carrier states.  
Arch.Dis.Child 53, 521-522 (1978)
- SHY, G.M., ENGEL, W.K., SOMERS, J.E., WANKO, T.:  
Nemaline myopathy. A new congenital myopathy.  
Brain 86, 793 (1963)
- SHY, G.M., MAGEE, K.R.:  
A new congenital non-progressive myopathy.  
Brain 79, 610 (1956)

- SIBLEY, J.A., LEHNINGER, A.L.:  
Aldolase in serum and tissues of tumor-bearing animals:  
J.Natl.Cancer Inst. 9, 303-309 (1949)
- SICA, R.E.P., McCOMAS, A.J.:  
An electrophysiological investigation of limb-girdle  
and facioscapulohumeral dystrophy.  
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 34, 469-474 (1971)
- SICA, R.E.P., McCOMAS, A.J.:  
The neural hypothesis of muscular dystrophy.  
Can.J.neurol.Sci. 5, 189-197 (1978)
- SIEGEL, I.M.:  
Prolongation of ambulation through early percutaneous  
tenotomie and bracing with plastic orthoses.  
Isr.J.Med.Sci. 13, 192-196 (1977)
- SIEGEL, I.M.:  
The management of muscular dystrophy: A clinical review.  
Muscle and Nerve 1, 453-460 (1978)
- SIEGEL, I.M., MILLER, J.E., RAY, R.D.:  
Subcutane lower limb tenotomy in the treatment of  
pseudohypertrophic muscular dystrophy.  
J. of Bone and Joint Surgery 50A, 1437 (1968)
- SILVERMAN, L.M., MENDELL, J.R., SAHENK, Z., FANTANA, M.B.:  
Significance of creatine phosphokinase isoenzymes in  
Duchenne dystrophy.  
Neurology 26, 561-564 (1976)
- SKA'AFI, R.I., RODAN, S.B., WINTZ, R.L. et al.:  
Abnormalities in membrane microviscosity and ion  
transport in genetic muscular dystrophy.  
Nature 254, 525-526 (1975)
- SKINNER, R., SMITH, C., EMERY, A.E.H.:  
Linkage between the loci for benign (Becker type)  
x-borne muscular dystrophy and deutan colour  
blindness.  
J.Med.Gen. 11, 317-320 (1974)
- SLUCKA, C.:  
The electrocardiogram in Duchenne progressive  
muscular dystrophy.  
Circulation 38, 933-940 (1968)
- SOMER, H., DONNER, M., MURROS, J. et al.:  
Serum isoenzyme study in muscular dystrophy: Particular  
reference to creatine kinase, aspartate aminotransferase  
and lactid acid dehydrogenase isoenzymes.  
Arch.Neurol. 29, 343-345 (1973)

- SOMER, H., WILLNER, J., DeCRESCE, R.P., SOMER, M.:  
Duchenne carriers: Lactate dehydrogenase isoenzyme 5  
in serum and muscle.  
Neurology 30, 206-209 (1980)
- STERN, C.M.M., KAHAN, M.C., DUBOWITZ, V.:  
Lymphocyte capping in Duchenne muscular dystrophy.  
Lancet 1, 1300 (1979)
- STORSTEIN, O.:  
The heart in progressive muscular dystrophy.  
Exp.Med.Surg. 22, 13 (1964)
- SUGITA, H.:  
Biochemical alterations in muscular dystrophy:  
Special reverence to sarcoplasmatic reticulum.  
In: A.T. Milhorat (Edit.): Exploratory Concepts in  
Muscular Dystrophy, S. 321-326  
Excerpta Medica: Amsterdam, 1967
- SWAIMAN, K.F., SANDLER, B.:  
The use of serum creatine phosphokinase and other  
serum enzymes in the diagnosis of progressive  
muscular dystrophy.  
J. Pediatrics 1963, 1116-1119 (1963)
- SYBERT, V.P., SETRAN, K.N., KADIN, M.E.:  
Lymphocyte capping in carriers of Duchenne muscular  
dystrophy.  
New Engl.J.Med. 301, 724-725 (1979)
- SZENTISTVÁNYI, I., JANKA, Z., HEINER, L.:  
Calcium-depedent potassium transport in progressive  
muscular dystrophy.  
Eur.Neurol. 19, 39-42 (1980)
- TAKAGI, A., SCHOTLAND, D.L., ROWLAND, L.P.:  
Sarcoplasmatic reticulum in Duchenne muscular dystrophy.  
Arch.Neurol. 28, 380-384 (1973)
- TAKAHASHI, K., OIMOMI, M., SHINKO, T., SHUTTA, K., MATSUO, B.,  
TAKAI, T., IMURA, H.:  
Response of serum creatine phosphokinase to steroid  
hormone.  
Arch.Neurol. 32, 89-92 (1975)
- THOMPSON, C.E.:  
Reproduction in Duchenne dystrophy.  
Neurology 28, 1045-1045 (1978)

- TOMLINSON, B.E., IRVIN, D., REBEIZ, J.J.:  
Total number of limb motor neurones in the human lumbosacral cord and an analysis of the accuracy of various sampling procedures.  
J.Neurol.Sci. 20, 313 (1973)
- TOMLINSON, B.E., WALTON, J.N., IRVIN, D.:  
Spinal cord limb motor neurones in muscular dystrophy.  
N.Neurol.Sci. 22, 305 (1974)
- VERILL, H.L., PICKARD, N.A., GRUEMER, H.D.:  
Diminished cap formation in lymphocytes from patients and carriers of Duchenne muscular dystrophy.  
Clin.Chem. 23/12, 2341-2343 (1977)
- VIGNOS, P.J.jr.:  
Intellectual function and educational achievement in Duchenne muscular dystrophy.  
In: Muscular Dystrophy 1976 (Eds.: G.C. Robin and G.F. de Leon).  
Karger: Basel, 1977
- VIGNOS, P.J.jr.:  
Respiratory function and pulmonary infection in Duchenne muscular dystrophy.  
In: Muscular Dystrophy 1976 (Eds.: G.C. Robin and G.F. de Leon).  
Karger: Basel, 1977
- VIGNOS, P.J.jr., SPENCER, G.E., ARCHIBALD, K.L.:  
Management of progressive muscular dystrophy of childhood.  
J.Am.Med.Ass. (JAMA) 184, 103-111 (1963)
- VINCENT, G.M., DAVIS, D., ZITER, F., WILSON, D.E., RICHARDS, K.:  
Echocardiography in Duchenne dystrophy.  
Circulation 51, Suppl. II: 253 (1975)
- WAHI, P.L., BHARGAVA, K.C., MOHINDRA, S.:  
Cardiorespiratory changes in progressive muscular dystrophy.  
Brit.Heart J. 33, 533 (1971)
- WALTON, J.N.:  
Muscular dystrophy and related disorders.  
In: Clinical aspects of genetics.  
(Ed.: F.A. Jones)  
Pitman: London, 1961
- WALTON, J.N.:  
Classification of the neuromuscular disorders. Appendix A to the minutes of the Meeting of the Research Group on Neuromuscular Diseases, held in Montreal, Canada, on 21. Sept. 1967.  
J.Neurol.Sci. 6, 165 (1968)

- WALTON, J.N., NATRASS, F.J.:  
On the classification, natural history and treatment  
of the myopathies.  
Brain 77, 169 (1954)
- VON WIJNGAARDEN, G.K., BETHLEM, J.:  
The facioscapulohumeral syndrome.  
In: B.A. Kakulas: The Second International Congress  
on Muscle Diseases, Perth, Australia, 1971, Abstracts, S.54.  
Excerpta Medica: Amsterdam, 1971
- WINFIELD, D.L., BRITT, L.P., RASKIND, R.:  
EEG findings in pseudohypertrophic muscular dystrophy  
Sth.med.J. (Bgham, Ala) 5, 1251 (1958)
- WOOD, D.S., SORENSON, M.M., EASTWOOD, A.B., CHARASH, W.E.,  
REUBEN, J.P.:  
Duchenne dystrophy: Abnormal generation of tension  
and  $Ca^{++}$  regulation in single skinned fibers.  
Neurology 28, 447-457 (1978)
- WORDEN, D.K., VIGNOS, P.J.jr.:  
Intellectual function in childhood progressive  
muscular dystrophy.  
Pediatrics 29, 968-977 (1962)
- YOSHIOKA, M., OKUNO, T., HONDA, Y., NAKANO, Y.:  
Central nervous system involvement in progressive  
muscular dystrophy.  
Arch.Dis.Child. 55, 589-594 (1980)
- ZATZ, M., ITSKAN, S.B., SANGER, R., FROTA-PESSOA, O.,  
SALDANHA, P.H.:  
New linkage data for the x-linked types of muscular  
dystrophy and G6PD variants, colour-blindness and  
Xg blood groups.  
J.Med.Gen. 11, 321-327 (1974)
- ZELLWEGER, H., ANTONIK, A.:  
Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy.  
Pediatrics 55, 30-34 (1975)
- ZELLWEGER, H., DURNIN, R., SIMPSON, J.:  
The diagnostic significance of serum enzymes and  
electrocardiogram in various muscular dystrophies.  
Acta neurol.scand. 48, 87 (1972)
- ZELLWEGER, H., HANSON, J.W.:  
Psychometric studies in muscular dystrophy type IIIa  
(Duchenne).  
Dev.Med.Child.Neur. 9, 576-581 (1968)

ZELLWEGER, H., NIEDERMEYER, E.:

Central nervous system manifestations in childhood muscular dystrophy (CMD).

I. Psychometric and electroencephalographic findings. Ann. Paediat. 205, 25 (1965)

ZITER, F.A., ALLSOP, K.G., TYLER, F.H.:

Assessment of muscle strength in Duchenne muscular dystrophy.

Neurology 27, 981-984 (1977)

## LEBENS LAUF

Am 26. Juni 1948 wurde ich als Sohn des Elektrikers Erich Wiens und seiner Frau Friedel, geb. Karwelat, in Leverkusen geboren.

Meine Schulzeit beendete ich am 5. Juli 1967 mit dem Reifezeugnis des mathematisch-naturwissenschaftlichen Carl-Duisberg-Gymnasiums in Leverkusen.

Nach Ableistung des Wehrdienstes begann ich im Sommersemester 1970 mein Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich 1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1973 die ärztliche Vorprüfung und 1976 die ärztliche Prüfung ablegte.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich anschließend an der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Leverkusen und der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Schorndorf/Württ..

Am 2.1.1978 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Vom 1. Februar 1978 bis zum 30. Juni 1981 war ich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Oberföhrung tätig.

Seit dem 1. Juli 1981 arbeite ich als Assistenzarzt in der Medizinischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Freising.













